

Aus der Universitäts-Frauenklinik Freiburg i. Br.
Direktor: Professor Dr. H. Wimhöfer

**EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ZUR WIRKUNG DER ROSSKASTANIENPRÄPARATE
VENOSTASIN UND ESSAVEN AUF DIE BLUTGERINNUNG**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von
Michael Myrtek
aus
Patschkau

1966

Aus der Universitäts-Frauenklinik Freiburg i. Br.
Direktor: Professor Dr. H. Wilmhöfer

**EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ZUR WIRKUNG DER ROSSKASTANIENPRÄPARATE
VENOSTASIN UND ESSAVEN AUF DIE BLUTGERINNUNG**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von
Michael Myrtek
aus
Patschkau

1966

Dekan: Prof. Dr. H. U. Zollinger

Referent: Doz. Dr. O. Preisler



Inhaltsangabe:

	Seite
EINLEITUNG	1
I <u>Indikationen der Roßkastanienextrakte</u>	1
II <u>Zusammensetzung der Versuchspräparate</u>	3
a) Essaven	
b) Venostasin	
III <u>Chemische Natur der Präparat-Inhaltsstoffe</u>	3
1.) Aescin	3
2.) Flavone	4
3.) Adenosin	4
4.) Hesperidinmethylchalkon	4
5.) EPL-Substanz	5
IV <u>Wirkungsmechanismus der Aesculus-Extrakte</u>	6
1.) Voraussetzungen einer Aesculus-Wirkung	6
2.) Oedemhemmung und antiphlogistische Wirkung	7
3.) Wirkungen auf die Kapillarresistenz und -permeabilität	7
4.) Kreislaufeffekte der Roßkastanie	8
5.) Diuretische Wirkung	10
6.) Beeinflussung der Serumlipide	10
7.) Analeptische Wirkung	10
8.) Toxikologie und Nebenwirkungen	10
9.) Aesculus-Extrakte und Blutgerinnung	11
VERSUCHSPLANUNG UND VERSUCHSAUFBAU	14
a) <u>Blutgerinnungsuntersuchungen</u>	14
b) <u>Kapillarresistenzmessungen</u>	15
UNTERSUCHUNGSMETHODEN	16
a) <u>Blutgerinnungsuntersuchungen</u>	16
1.) Rekalzifizierungszeit n. HOWELL	16
2.) Prothrombinzeit n. QUICK	16
3.) Faktor V n. MARBET u. WINTERSTEIN	17
4.) Faktor VII n. MARBET u. WINTERSTEIN	18
5.) Fibrinbestimmung n. SCHULZ	18
6.) Thrombozytenzählung n. FEISSLY u. LÜDIN	19
7.) Euglobulin-Lysetest n. v. KAULLA	19
8.) Thrombelastographie n. HARTERT	20

	Seite
b) <u>Kapillarresistenzmessungen n. KÜCHMEISTER u. SCHÄRFE</u>	22
STATISTISCHE AUSWERTUNG	24
ERGEBNISSE	27
a) <u>Ergebnisse der Blutgerinnungsuntersuchungen</u>	27
b) <u>Ergebnisse der Kapillarresistenzmessungen</u>	31
DISKUSSION	33
ZUSAMMENFASSUNG	39
LITERATUR	41

EINLEITUNG

Vor nahezu 150 Jahren schrieb GOTTHILF WILHELM SCHWARTZE in seinen 1819 erschienenen "Pharmakologischen Tabellen" über das Indikationsgebiet der Roßkastanie: "Die Früchte des Roßkastanienbaums (*Fructus Hippocastani*) sind neuerlich von HUFELAND gegen asthenische Blutflüsse, besonders des Uterus und der Hämorrhoidalgefäße, gegen schleimige und seröse Ausflüsse, mit Erschlaffung der festen Theile verbunden, angepriesen worden".

Seitdem hat das Indikationsgebiet für Extrakte aus *Aesculus hippocastanum* - vor allem in jüngster Zeit - eine erhebliche Ausweitung erfahren. Parallel hierzu verlief die Aufklärung über die Struktur der Inhaltstoffe und deren Wirkungsmechanismus, die in zahlreichen Publikationen ihren Niederschlag fand. Heute existieren eine Reihe standardisierter Präparate wie Venostasin[®], Essaven[®], Reparil[®] und Venoplant[®] - um nur die wichtigsten zu nennen.

I Indikationen der Roßkastanienextrakte:

Ein Hauptanwendungsgebiet stellt heute die Thrombo-Embolie-Prophylaxe dar. KÜHLMAYER konnte die Emboliemortalität von 510 prophylaktisch behandelten chirurgischen Patienten gegenüber einer unbehandelten Gruppe aus 656 Patienten um 36,2 % senken. KRONBERGER beobachtete bei 1553 prophylaktisch mit *Aesculus* behandelten Patienten eine deutliche Reduzierung der tödlichen Embolien, Infarkte und Thrombophlebitiden. In ähnlicher Weise konnten DEUTSCH/LEEB bei gynäkologisch-operativen Patientinnen die Thromboemboliehäufigkeit von 5,23 % auf 2,85 % senken. Über ähnlich gute Erfahrungen berichten EHLERT, LORENZ und BERGMANN/KRONBERGER.

ALT berichtet über günstige Beeinflussung von Stauungsödemen im Gefolge von Thrombosen der Beinvenen. Eine Abkürzung der Behandlungszeit der Thrombophlebitis mit *Aesculus*-Extrakt konnten GEHRIG/HEINZEL erzielen. Über ähnlich erfolgreiche Behandlung berichteten HEIDELMANN/PREUSS und FÖRDERER.

Zahlreiche klinische Beobachtungen liegen zur Therapie der post-traumatischen Weichteilschwellungen vor. HOLLA behandelte 393 frische

Frakturen prophylaktisch mit Aesculus, um der Schwellung im Gipsverband vorzubeugen. Es mußten bei dieser Prophylaxe nur noch 8 % der Gipsverbände infolge Nachschwellung gespalten werden, gegenüber etwa 50 % ohne Behandlung. Durch Aesculus-Prophylaxe konnte OTTO das Auftreten des posttraumatischen Ödems bei 80 % der Patienten verhindern. Über schnelles Abklingen von posttraumatischen Hämatomen und Ödemen sowie über Verkürzung der klinischen Behandlungsdauer berichten MARKUS, CSINK/RÓVÓ, FISCHER, GALLE/KÜHLMAYER und KISSLER. - Das Sudeck'sche Syndrom wurde von HERTLEIN/KAUFMANN ebenfalls erfolgreich mit Aesculus behandelt. Bei 12 von 15 Patienten trat eine röntgenologisch gesicherte Besserung nach 3 - 4 Wochen Behandlungsdauer auf.

Aus der frauenärztlichen Praxis berichteten RUHL und WEITZE über eine erfolgreiche Behandlung der Schwangerschaftsvarikosis. WEITZE konnte unter der Behandlung die Ausbildung weiterer Varizen verhindern. Bei 350 Patientinnen mit prämenstruellen und dysmenorrhoeischen Beschwerden konnte AUGUSTIN bei der überwiegenden Mehrzahl die Beschwerden zum Abklingen bringen. Von ähnlichen Erfahrungen berichtet DÖRING.

Auch bei der Behandlung der Comotio cerebri und des traumatischen Hirnödems werden mit Aesculus Erfolge erzielt. Über Erfahrungen bei der Comotio - Behandlung berichteten SÄGESSER und RETHER. SCHAAL konnte die Mortalität der Contusio cerebri von 53 % auf 33 % senken. Akute cerebrale Krankheitserscheinungen bei Kleinkindern konnten BETKE/GÄDEKE mit Aesculus couplieren.

Sogar zur Behandlung des akuten Lungenödems, sei es kardialer, zentraler oder toxisch-entzündlicher Genese, scheint Aesculus-Extrakt geeignet zu sein. RATHERT berichtete, daß Injektionen mit hoher Dosierung bei 200 Kranken sehr wirksam waren. - OEST erzielte Erfolge bei statischen Ödemen und chronischer Tendovaginitis.

Weitere Indikationen stellen die zentrale Arteriosklerose (HAIBACH), organische periphere Durchblutungsstörungen (BÖDECKER) und das Krankheitsbild der Brachialgia paraaesthetica nocturna dar. Bei der Behandlung letzterer vermutet WINKLER sogar eine spezifische Arzneimittelwirkung.

WEGNER/BARTH wandten Aesculus balneotherapeutisch an. Die Bäder zeigten gute Wirkungen bei Varikosen, ulcus cruris und Zuständen nach Thrombophlebitis.

II Zusammensetzung der Versuchspräparate:

Für unsere Untersuchungen standen uns zwei Präparate zur Verfügung:

- a) Essaven⁺: Dieses stand uns in Form einer injizierbaren Lösung zur Verfügung und erhielt die Versuchsbezeichnung NV-101. Eine Ampulle (5 ml) enthält: Aescin 2,5 mg; Adenosin 2,5 mg; Hesperidinmethylchalkon 10,0 mg und EPL-Substanz 125,0 mg (Wirkprinzip der EPL-Substanz: Cholinphosphorsäurediglyceridester natürlicher Herkunft mit überwiegend ungesättigten Fettsäuren, speziell Linolsäure - ca 70 % - Linolen- und Ölsäure).
- b) Venostasin⁺: Injizierbare Lösung ohne Vitamin B₁-Zusatz. Eine Ampulle Venostasin (5 ml) enthält 150 mg (Trockensubstanz) Roßkastanien-samen-Gesamtextrakt. Dabei entspricht 1 g dieser Trockensubstanz im hämolytischen Index 10 mg Aescin⁺⁺). Folglich hätte 1 Ampulle Venostasin hinsichtlich Hämolyseaktivität eine Wirkungsgleichheit mit 1,5 mg Aescin.

III Chemische Natur der Präparat-Inhaltsstoffe:

Gesamtextrakte aus dem Aesculus-Samen, wie es das Venostasin darstellt, enthalten ein Gemisch aus Triterpen-Glykosiden (Aescin), daneben Flavone und einige Zucker. NV-101 enthält nur Aescin, daneben - wie oben angeführt - Adenosin, Hesperidinmethylchalkon und EPL-Substanz. Im folgenden sollen diese Inhaltsstoffe unserer Versuchspräparate etwas näher beschrieben werden:

- 1.) Aescin: Es ist die Hauptwirkkomponente der Roßkastanienpräparate - wie unten noch näher erläutert wird - und ist in beiden Präparaten vorhanden. - An der Aufklärung der chemischen Struktur des Aescins waren vor allem WINTERSTEIN, RÖMISCH (1956 a + b) und PATT/WINKLER beteiligt. VOIGTLÄNDER/ROSENBERG wiesen nach, daß das von WINTERSTEIN 1931 isolierte Prosapogenin B identisch mit β -Aescin ist. Aescin besteht aus Aescigenin und Zuckern in glykosidischer Bindung. Das Aglykon Aescigenin besitzt nach RUZICKA/BAUMGARTNER/PRELOG ein pentacyclisches Triterpen-Gerüst mit einem Oxydring und hat die Summenformel $C_{30}H_{48}O_5$ (PATT/WINKLER). Die Zuckerkomponenten des Aescins beste-

⁺) Wir danken den Firmen Nattermann & Co, Köln-Braunsfeld (Essaven) und Klinge, München (Venostasin) für das Überlassen der Präparate.

⁺⁺) Persönliche Mitteilung der Fa. Klinge, München.

hen nach RÖMISCH (1956a) aus 2 Mol Glucose und 1 Mol Glucuronsäure. Aescin hat folgende Eigenschaften (RÖMISCH 1956 b): blättchenförmige Kristalle in hexagonaler Form; Schmelzpunkt bei 222°C; Haemolytischer-Index 1 : 280 000; Geschmack stark widerlich, bitter, kratzend; unlöslich in Wasser; löslich in Alkohol; chemische Natur einer Säure; mit Basen Bildung wasserlöslicher Salzverbindungen. Der Nachweis des Aescins erfolgt papierchromatographisch. Als Indikator hierbei dient die haemolytische Eigenschaft des Aescins (FIEDLER).

- 2.) Flavone: RÖMISCH (1956 b) konnte nachweisen, daß im Samenextrakt ca 3 - 5 % Saponin und ca 0,15 % Flavon (Flavonkomplex) - bezogen auf geschälten Samen - enthalten sind. Chemisch handelt es sich bei den Flavonen um Phenylchromone. In Pflanzen kommen sie in Form gelber Farbstoffe vor und zwar meist als Glykoside (HOLLEMAN-RICHTER). Pharmakologisch gehören die Flavone zu den sogenannten Vitamin-P-Faktoren. Sie beeinflussen im Organismus die erhöhte Permeabilität der Kapillaren sowie die verminderte Kapillarresistenz. Unter Vitamin-P-Wirkung werden diese Erscheinungen normalisiert (GEBHARDT). Das in der Aesculus-Literatur häufig erwähnte Quercitrin als Flavon des Aesculus-Samen (SCHINDLER, RATSCHOW/BÖDECKER, GESSNER) ist - wie FIEDLER nachweisen konnte - im Samen nicht enthalten. Er soll hingegen ein Gemisch mehrerer - dem Quercitrin zum Teil nahestehender - Flavone enthalten.
- 3.) Adenosin: Es besteht aus der Purinbase Adenin (= 6-Amino-purin) und einem Molekül Ribose. Base und Zucker sind durch eine N-Glykosidbindung miteinander verknüpft (KARLSON). Das Triphosphat des Adenosins ist nach QUICK in der Lage die Blutgerinnung zu hemmen. Dabei soll es auf die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin einwirken. Ob diese Wirkung auch für Adenosin allein zutrifft, muß offen bleiben.
- 4.) Hesperidin-methylchalkon: Beim Hesperidin-Chalkon bzw. Hesperidin-methylchalkon handelt es sich um ein Rhamnoglukosid des Flavons (VOELKEL). Hesperidin ist Bestandteil des Citrins, das ein isomorphes Gemisch zweier Flavononglykoside, des Eriodictins und des Hesperidins ist (GEBHARDT). Entsprechend seiner Herkunft verfügt es über Faktor-P-Wirkung. - Phosphoryliertes Hesperidin soll als Hyaluronidasehemmer wirken und die gerinnungshemmende Wirksamkeit des Hesperidins verstärken. Zudem soll es auch eine eigene Wirkung auf den Gerinnungsmechanismus im Sinne einer Gerinnungshemmung entfalten.

Der genaue Angriffspunkt dieser Wirkung ist noch nicht geklärt. Durch Protaminsulfat - intravenös verabreicht - kann, ähnlich wie beim Heparin, die gerinnungshemmende Wirkung neutralisiert werden. Hesperidinphosphat oral verabreicht, verhält sich gerinnungsaktiv (MATIS). - In Versuchen an gesunden Versuchspersonen konnte VOELKEL mit Hesperidinchalkon bzw. mit dem stärker wirksamen Hesperidinmethylochalkon in Kombination mit Aesculin und Rutin eine Steigerung der Kapillarresistenz beobachten. Durch Hesperidinmethylochalkon wurde zudem die Kapillarpermeabilität verringert und die Entfärbungszeit einer Farbstoffquaddel verlängert.

- 5.) EPL-Substanz: Sie enthält die ungesättigten Fettsäuren Linolsäure, Linolen und Ölsäure. OWREN/HELLEM/ØDEGAARD wiesen auf die Bedeutung der ungesättigten Fettsäuren bei der Normalisierung der gesteigerten Plättchenagglutination (platelet adhesiveness) bei der Arteriosklerose hin. Über die Wirkung der EPL-Substanz ("Essentielle Phospholipide") existieren zahlreiche Untersuchungen. STEIGERWALDT/KINK fanden ein Absinken des absoluten Wertes der Polyensäuren im Blut bei schweren Angiopathien. Bei der Behandlung dieser Zustände mit EPL konnten sie Erfolge erzielen. Eine anti-atherosklerotische Wirkung der EPL-Substanz wiesen DORNBUSCH/ZIELKE im Tierversuch nach. An 40 Albinoratten erzeugten sie eine experimentelle Arteriosklerose. Die mit EPL behandelten Versuchstiere zeigten im Gegensatz zu den Kontrolltieren keine oder nur geringe Veränderungen. Auch eine Leberverfettung blieb aus. Die Cholesterinwerte bei den behandelten Tieren lagen niedriger. Eine deutliche Senkung der pathologisch erhöhten Serumlipidwerte - besonders bei der essentiellen xanthomatösen Hypercholesterinaemie - beschrieben FABST/STROHM/KLEMM. Auch von SCHRADE/BIEGLER/BÖHLE wird von einer Senkung des Gesamt-Fett- u. Gesamt-Fettsäuregehaltes unter EPL-Therapie berichtet. Eine Aktivierung des Blutgerinnungssystems durch eine Fettmahlzeit bleibt nach Vorbehandlung mit EPL aus (LASCH/SCHIMPF/WINNEWISSER). Nach LASCH nimmt alimentäres Fett die physiologischen Hemmstoffe des Gerinnungssystems - es handelt sich um Lipoproteide - in die Blutchylomikronen auf und schaltet damit ihre Funktion zum Teil aus. Dieser Vorgang wird durch EPL verhindert. MÜLLER - BERGHAUS/HUTH/KRECKE/LASCH konnten den Anstieg der Blutlipide und des Cholesterin/Phospholipid-Quotienten beim generalisierten Sanarelli-Schwartzmann-

Phänomen des Kaninchens durch Applikation von EPL verhindern. Eine Zweitinjektion des sensibilisierenden Agens blieb danach wirkungslos.

IV Wirkungsmechanismus der Aesculus-Extrakte:

- 1.) Voraussetzungen einer Aesculus-Wirkung: In sehr ausführlichen experimentellen Untersuchungen wiesen LORENZ/MAREK nach, daß die Oedemhemmende und Gefäßfragilität-vermindernde Wirkung der Aesculus-Extrakte allein auf das Saponin Aescin zurückzuführen ist. Völlig von Aescin befreite Extrakte erwiesen sich im Tierversuch als wirkungslos. Dabei ging die beschriebene Wirksamkeit mit der hämolytischen Wirksamkeit parallel. Somit ist als Hauptwirkstoff des Aesculus-Extraktes das Aescin zu benennen. - Voraussetzung einer Aescin-Wirkung ist zudem eine intakte Nebennierenrinde (VOGEL/UEBEL). Bei adrenalektomierten Ratten wirkt Aescin nicht mehr Oedem-hemmend, hypophys-ektomierte Tiere hingegen - die noch eine intakte Nebenniere besitzen - zeigen unter Aescin-Applikation einen deutlichen Hemmeffekt. Allerdings nehmen VOGEL/UEBEL keine direkte Beeinflussung der Nebennierenrinde - etwa im Sinne einer Stimulierung der Glucocorticoid-ausschüttung - an. Die Hormone der Nebennierenrinde bedingen lediglich eine "zellmetabolische periphere Situation", die für die Aescin-Wirkung Voraussetzung ist. Auch eine Hemmung der Hyaluronidase wird von ihnen nicht angenommen. - Im Gegensatz hierzu stehen die Befunde von MATHIES/BASTANI. Sie wiesen eine Stimulierung der Nebenniere von Ratten bei Applikation von Kastanienextraktbädern nach. Der Nachweis erfolgte durch Bestimmung der Katecholamine und der Ascorbinsäure in den Nebennieren. Zudem sollen diese Bäder auch eine Hyaluronidasehemmung zeigen. Von einer Hyaluronidasehemmung durch Aesculus schreiben auch GIGGLBERGER/KLEIBEL (1953). Bei Versuchen mit der Quaddelresorptionsmethode stellten sie eine Verlängerung der Resorption fest. - Nach neueren Untersuchungen glauben PREZIOSI/MANCA (1965a) eine "erlaubende" Funktion der Mineralo- oder Glucocorticoid- nicht mehr zur Erklärung der Antiödemwirkung des Aescins annehmen zu können. Sie vermuten vielmehr eine Transformierung des Saponins in eine mit "glukoaktiv-entzündungshemmender Aktivität" ausgestatteten Verbindung, allerdings unter Mitwirkung der Nebennierenrinde. In eindrucksvollen Versuchen an nebennierenlosen Ratten, die einer

Kältebelastung ausgesetzt wurden, wiesen sie eine corticomimetische Aktivität des Aescins nach (PREZIOSI/MANCA 1965b). Auch LUCAS nimmt Wirkungsanalogien zwischen Aescin und Cortison an.

Mögen die aufgestellten Hypothesen auch unterschiedlich sein, so weisen doch alle angeführten Autoren auf die Tatsache hin, daß für eine Aesculus-Wirkung eine intakte Nebenniere Voraussetzung ist.

- 2.) Oedemhemmung und antiphlogistische Wirkung: Wie eingangs erwähnt, fanden zahlreiche Autoren in klinischen Untersuchungen eine Oedemhemmung durch Aesculus-Extrakte. Diese Oedemhemmung ist ein komplexer Vorgang, bei dem kreislaufdynamische Effekte sowie Veränderungen der Kapillarresistenz und -permeabilität eine entscheidende Rolle spielen. Auf diese Komponenten wird unten noch näher eingegangen. Es kann in diesem Zusammenhang dem Aesculus-Extrakt jedoch noch eine spezifische Wirkung auf das Gewebe zugesprochen werden. Saponine verändern durch ihre oberflächenaktiven Eigenschaften den Ionentransport der Zellen. SIERING wies nach, daß es unter dem Einfluß von Aescin an Zellen des Ehrlich'schen Mäuse-Ascites-Carcinoms zu einem Kalium-Austritt mit nachfolgendem Natrium-Eintritt kommt. Optisch kommt es dabei zunächst zu einer Verkleinerung der Zellen (Kalium-Austritt) mit anschließender Größenzunahme (Natrium-Eintritt in Verbindung mit Wasser). Dieses Verhalten ist aber nur bei hohen Aescin-Konzentrationen zu beobachten. Bei therapeutischen Dosen hingegen verharren die Zellen in einem Stadium, in dem die Zellmembran zwar für Kalium nicht jedoch für Natrium permeabel sind. Somit käme es zu einer Entquellung der Gewebe. - VOGEL/MAREK vermuten im Aescin selbst eine antiphlogistische Komponente oder aber die Fähigkeit des Aescins, im Organismus einen Stoff mit gleicher Wirkungskomponente freizusetzen. Allerdings ist Aescin kein Antiphlogisticum im Sinne der Pyrazole, kann aber seröse Gewebsreaktionen - wie sie in vielen Entzündungsmodellen auftreten - hemmen (VOGEL/UEBEL).
- 3.) Wirkungen auf die Kapillarresistenz und -permeabilität: Die Wirkungen der Aesculus-Extrakte auf die Kapillarresistenz wurden von zahlreichen Autoren beschrieben. PERLICK/BÖDECKER beobachteten bereits eine Stunde nach intravenöser Applikation eines Roßkastanienextraktes bei 16 von 20 Patienten eine deutliche Erhöhung der Kapillarresistenz. Im Mittel betrug die Resistenzerhöhung 60 %. GIGGLBERGER/KLEIBEL (1952) konnten bei 76 Patienten mit pathologisch erniedrigter Kapillarresi-

stenz mit Aesculus-Extrakt sogar Resistenz erhöhungen bis 142 % erzielen. KÜCHMEISTER (1953) konnte jedoch diese hohen Resistenzsteigerungen, wie sie GIGGLBERGER/KLEIBEL gefunden hatten mit dem gleichen Präparat nicht bestätigen, sondern fand nur eine Steigerung um durchschnittlich 48 %. Über ähnliche Erfolge berichten AUSTER, BUCHHOLZ und SCHNEIDER/MAGLETT. - Versteht man unter der Kapillarresistenz die Durchlässigkeit für corpuskuläre Elemente (Erythrozyten), so handelt es sich bei der Kapillarpermeabilität um die Durchlässigkeit der Kapillarwand für Wasser mit echt und unecht gelösten Substanzen (KÜCHMEISTER 1953). Bei einer Erhöhung der Kapillarpermeabilität treten vermehrt Wasser und Eiweiße (vor allem Albumine) aus dem intravasalen in den interstitiellen Raum über. Dadurch wird der onkotische Druck der interstitiellen Gewebsflüssigkeit beträchtlich vermehrt, und eine Ausbildung von Oedemen ist die Folge (METZGER/SPIER). Mit Aesculus-Extrakten kann die pathologisch erhöhte Permeabilität für Eiweiß gehemmt werden. Dies zeigen die Untersuchungen von KÜCHMEISTER (1953) und METZGER/SPIER. Auch die Permeabilität der Gehirngefäße wird beeinflusst. Die durch ACTH-Gabe erzeugten perivaskulären Ödemherde im Rattenhirn konnte GÄDEKE mit Aesculus-Extrakt vermindern. Bei Versuchen an Katzen senkten QUADBECK/HELMCHEN die postkommotionell erhöhte Phosphat-Permeabilität der Blut-Hirnschranke.

- 4.) Kreislauffeffekte der Roßkastanie: Ein Maß für die Geschwindigkeit der venösen Zirkulation in den Extremitäten ist die Bestimmung der Kreislaufzeit. SCHEELE/MATIS konnten als Aesculus-Wirkung im Decholin-Test eine Verkürzung der Kreislaufzeit beobachten. Sie deuteten dies als Tonisierung der Venenwand und konnten dies auch experimentell beweisen. Von CHOTT/KÜHLMAYER und SARTORI (1958) wurden diese Ergebnisse bestätigt. LANG sah bei Fällen von Varicosis eine Störung des venösen Rückflusses. Mit der Methode der Radiojod-Gewebsclearance konnte er unter Aesculus-Therapie eine Normalisierung der Rückstromverhältnisse nachweisen. Eine Steigerung des Venentonus verbunden mit einer Erhöhung des venösen Rückstromes wiesen auch BARBEY/BRECHT und NEHRING nach. Mittels der Segmentplethysmographie zeigten BARBEY/BRECHT, daß schon bei normalen Versuchspersonen innerhalb der ersten 11 sec während orthostatischer Belastung 350 ml Blut von den Beinvenen beider Beine zusätzlich aufgenommen werden.

Bei Patienten mit orthostatischen Beschwerden kann dieser Betrag um das Doppelte ansteigen. Aesculus-Extrakte vermögen hier weitgehend normale Verhältnisse durch Steigerung des Venentonus zu schaffen. Nach NEHRING ist dabei die erzielte Wirkung dosisabhängig. - Die Bedeutung einer Beseitigung der venösen Stase für die Prophylaxe der Venenthrombose liegt auf der Hand. McLACHLIN/PATERSON sind der Ansicht, daß die venöse Stase für die Entstehung der Venenthrombose wichtiger ist als primäre Veränderungen der Venenwände oder Anomalien der Blutgerinnung.

Auch auf den Lymphkreislauf scheint Aesculus einen Einfluß zu nehmen. So beobachtete SZABO eine Zunahme der Lymphströmung im Ductus thoracicus beim Hund unter Aesculus-Applikation. Die ausfließende Lymphmenge wurde dabei mehr als verdoppelt. Im Gegensatz hierzu sahen VOGEL/MAREK/STOECKERT bei Rattenversuchen eine Verminderung des Lymphflusses mit Steigerung des Trockengehaltes der Lymphe. Die Autoren deuteten diesen Befund als Folge einer verminderten Filtration von Lymphe nach "Membranabdichtung" der Blutkapillaren.

Von VOGLER sind Aesculus-Wirkungen auch auf den arteriellen Schenkel des Gefäßsystems beschrieben worden. Arteriographisch sah er Erweiterungen der arteriellen Hauptgefäßstämme und Verbesserungen der arteriellen Gesamtdurchströmung. Eine Steigerung des zerebralen Durchblutungsvolumens mit Senkung des Gefäßwiderstandes - ermittelt mit der Stickoxydulmethode - beobachteten HEYCK/SCHULZE. HOCKERTS/ZABKA wiesen unter Aesculus-Applikation bei Versuchen an Hunden mit der Diathermie-Thermostromuhr eine Durchblutungssteigerung der Herzkranzgefäße nach. Sie vermuteten eine Wirkung über das vegetative Nervensystem.

Beeinflussungen des Blut- und Venendrucks fanden HOCKERTS/ZABKA nicht. Dagegen wiesen RATSCHOW/BÖDECKER und DRASSDO eine deutliche Beeinflussung des Blutdruckes nach Aesculus-Injektion nach. Dabei sinkt nach RATSCHOW/BÖDECKER der systolische Blutdruck 5 Minuten nach der Injektion um 15 mm Hg ab, wobei die Pulszahl um 0 - 20 Schläge/Min. steigt. Der Venendruck fällt 2 Min nach der Injektion ebenfalls ab und erreicht nach 9 Min seinen tiefsten Wert. Dabei kann der Abfall bis zu 20 mm Wasser betragen. Nach 30 Min sind die Ausgangswerte wieder erreicht. DRASSDO beobachtete eine länger dauernde Blutdrucksenkung. Reinem Aescin kommt nach LORENZ/MAREK keine

Wirkung auf den Blutdruck zu, wie sie an Untersuchungen an der nar-
kotisierten Katze nachweisen konnten. Dies gilt jedoch nicht für
Aesculus-Gesamtextrakte. Bei letzteren kann es unter hohen Dosierun-
gen zu einem starken, kollapsartigen Blutdruckabfall mit Atemstop
kommen, von dem die Tiere sich aber rasch erholen. Sie führen diese
Effekte auf Begleitsubstanzen der Gesamtextrakte zurück.

- 5.) Diuretische Wirkung: RATSCHOW beobachtete bei Kranken mit erhöhter
Ödemneigung infolge diencephaler Regulationsstörungen einen starken
diuretischen Effekt unter Aesculus-Applikation. Auch bei manchen Ge-
sunden konnte er diesen Effekt nachweisen. Bei Versuchen mit Ratten
fanden VOGEL/MAREK unter Aescin-Wirkung eine deutliche und dosisab-
hängige Steigerung des Harnflusses. Der Zunahme des Harnflusses geht
dabei eine Zunahme der Natrium-Ausscheidung etwa parallel. Die Ka-
lium-Ausscheidung wird nur geringfügig gesteigert. Die diuretische
Wirkung beruht nicht auf einer Hemmung der ADH-Ausschüttung. Eine
Vermehrung der Wasserausscheidung wurde auch von BUCHHOLZ und LUCAS
beobachtet.
- 6.) Beeinflussung der Serumlipide: Auch Roßkastanienextrakten ohne die
oben erwähnten Zusätze an Essentiellen Phospholipiden scheint eine
Wirkung auf die Serumlipide zuzukommen. So sahen SCHIMERT/SCHWARZ/
LAUTER einen hemmenden Einfluß auf die experimentell erzeugte Lipoi-
dose der Gefäßintima bei Kaninchen. Der Anstieg des Serumcholesterins
blieb bei den behandelten Tieren wesentlich geringer als bei den Kon-
trolltieren. Bei 53 Patienten mit erhöhtem Cholesterin/Phospholipid-
Quotienten sahen HAMMERL/PICHLER bei Dauerbehandlung mit Aesculus
eine signifikante Senkung der Werte.
- 7.) Analeptische Wirkung: In experimentellen Untersuchungen wiesen CHOTT/
KÜHLMAYER (1956) eine atemstimulierende Wirkung von Aesculus nach.
Diese Wirkung tritt 40 - 60 Sekunden nach der Injektion auf und hält
einige Minuten an. Dabei ist eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauches
zu beobachten, die der Erhöhung der Ventilationsgröße entspricht.
Auch ECKE berichtet von einer analeptischen Wirkung bei der Behand-
lung von Comotio-Patienten mit Aesculus-Extrakten.
- 8.) Toxikologie und Nebenwirkungen: Nach UEBEL/PATT wird die Toxizität
des intravenös zugeführten Aesculus-Extraktes durch das Ausmaß der
Hämolyse bedingt. Dabei ist die Hämolyse an das Saponin Aescin ge-
bunden. Bei der akuten Vergiftung mit Aescin zeigen im Tierversuch

die Nieren die stärksten Veränderungen. Dabei entsteht das Bild der Chromoprotein-Niere. Todesursache bei der akuten Vergiftung soll der akut auftretende Sauerstoffmangel sein, der infolge der Zerstörung großer Erythrozytenmengen auftritt. Dabei liegt die DL_{50} für Aescin als Natrium-Salz bei der Maus bei 9,3 mg/kg und beim Kaninchen bei etwa 5,0 mg/kg. Diese Werte sind auf eine einmalige intravenöse Applikation bezogen (LORENZ/MAREK). Die Saponinhämolyse bei menschlichen Erythrozyten ist eine Kombination von osmotischer und nichtosmotischer Hämolyse. Dabei hämolysieren 2 mg Aescin in vitro 2 ml Menschenblut, was einer Hämoglobin-Plasma-Konzentration von 6 mg % entspricht. Aber schon bei der normalen Blutmauserung, die mit einer Hämolyse einhergeht, entstehen Hämoglobinkonzentrationen im Plasma von 2 - 5 mg %. Somit läge die durch Aesculus in therapeutischen Dosen erzeugte Hämolyse im physiologischen Bereich und ist damit klinisch bedeutungslos (ORZECOWSKI). Zudem wiesen VOGEL/MAREK nach, daß Roßkastanien-Saponin an Plasma-Proteine, speziell Albumin, gebunden und damit hämolytisch unwirksam wird. Bei Abwesenheit von Plasma-Proteinen erfolgt auch eine Bindung an Cholesterin. Durch diese Mechanismen wird die hämolytische Aktivität des Aescins weiter eingeschränkt.

Über unerwünschte Nebenwirkungen im Verlauf der Aesculus-Therapie wird in der Literatur im allgemeinen nur wenig berichtet. MATHIES erwähnt gelegentliche allergische und anaphylaktische Erscheinungen in Form von leichten Kollapsen bei der intravenösen Applikation. Er empfiehlt daher, langsam zu injizieren. Allerdings sahen SETHE/BERNING in 6 Fällen ein akutes Kreislaufversagen. Dabei erfolgte der Eintritt des Kollapses bei 3 Fällen innerhalb von 5 Minuten. Die Autoren halten allergische Mechanismen für möglich.

- 9.) Aesculus-Extrakte und Blutgerinnung: Besteht bei den vorstehend dargestellten Wirkungen der Roßkastanie bei den Autoren weitgehende Übereinstimmung, so sind die Meinungen bezüglich einer Wirkung auf die Blutgerinnung geteilt. GOOSSENS/GASTPAR/DÜRR fanden mittels der Thrombinzeit- und Prothrombinzeitbestimmung keine signifikante Beeinflussung der Blutgerinnung. Eine beobachtete Schutzwirkung im Myotoxin-Thrombokinas-Test, es handelt

sich um einen Thromboembolie-Modellversuch, führten GOOSSENS/GASTPAR auf kreislaufdynamische Momente zurück. SATORI (1956) stellte eine geringgradige Verkürzung der Blutungszeit (Methode nach DUKE und nach SCHULZ) nach Aesculus-Applikation fest. Allerdings kommt wohl dem Gefäß- und Plättchenmechanismus die Hauptrolle bei der Blutstillung zu - deren Ausdruck die Blutungszeit ist - und nicht dem Gerinnungsmechanismus. SCHNEIDER/MAGLETT sahen bei der Applikation von Aesculus per os keine Änderung des Gerinnungspotentials. Dagegen fanden SCHEELE/MATIS im Tierexperiment eine signifikante Verlängerung der Gerinnungszeit (Methode nach HALSE), eine Verminderung des Prothrombingehaltes (Zweiphasen-Methode nach RIEBEN-SCHULZE) und eine Verlängerung der Thrombinzeit. Die Autoren führen diese Verminderung der Gerinnungstendenz auf eine vermehrte Plasma-Antithrombinaktivität durch Aesculus zurück. Auch PERLICK/BÖDECKER fanden in klinischen Versuchen eine deutliche Zunahme der Plasma-Antithrombinaktivität. Sie sahen die antithrombotische Wirkung der Roßkastanie in einer Steigerung der natürlichen Antithrombinmenge. DORNAUS stellte bei Patienten mit primär verkürzter Reaktionszeit im TEG (Thrombelastogramm) eine Verlängerung fest, bei gleichbleibender Gerinnselbildungszeit und annähernd gleichbleibender maximaler Thrombuselastizität. Bei in vitro Versuchen fand er mit Aesculus eine enorme Verlängerung der Reaktionszeit im TEG. SLIVON hingegen fand in vitro eine geringgradige Verkürzung der Rekalzifizierungszeit und eine deutliche Verminderung der Heparintoleranz. Keinen Einfluß beobachtete er auf die Prothrombinzeit, den Prothrombinverbrauch, die Thrombingerinnungszeit und das Serumantithrombin. Abweichend hiervon waren seine Versuche bei 20 Normalpersonen. Der Prothrombinverbrauch wurde vermindert, die Gerinnungs-, Rekalzifizierungs- und Thrombingerinnungszeit geringgradig verlängert, die Heparintoleranz stark vermindert, das Serumantithrombin vermehrt und die Prothrombinzeit nicht beeinflusst. In ausführlichen in vitro-Versuchen beobachtete KELLER eine zur Dosis proportionale Verlängerung der Reaktionszeit im TEG, während zugleich die Thrombuselastizität vermindert wurde. Dabei waren die Thrombelastogramme denjenigen sehr ähnlich, die bei Heparin-

zusatz in vitro zu Normalplasma erhalten werden. Weiterhin wurden die Plasmathromboplastinzeit (nach QUICK) und die Thrombingerinnungszeit im Antithrombintest (nach QUICK) verlängert. Die Heparintoleranz wurde dabei vermindert. BELLER/STEICHELE/LECHLER bestätigten die von KELLER im TEG gemachten Befunde. Sie sind der Ansicht, daß Aesculus-Extrakte eine Gerinnungshemmung aufweisen, die aber weder als eine reine Antithrom^{bin}wirkung im Sinne des Heparins noch als antifibrinoplastischer Effekt angesprochen werden kann.

Diese unterschiedlichen und zum Teil gegensätzliche Befunde veranlaßten uns, die bereits erwähnten Präparate Venostasin und Essaven (unter der Versuchsbezeichnung NV-101) auf ihre gerinnungsphysiologische Wirkung hin zu untersuchen. Wir prüften dabei den Einfluß dieser Präparate auf die Rekalkifizierungszeit, die Prothrombinzeit, die Faktoren V und VII, die Thrombozytenzahl, den Fibrinogenspiegel des Plasmas, die Fibrinolyse und das Thrombelastogramm. Zudem wurde für das Präparat NV-101 die Wirkung auf die Kapillarresistenz ermittelt.

VERSUCHSPLANUNG UND VERSUCHSAUFBAU

Sämtliche Untersuchungen wurden an Patientinnen der Universitäts-Frauenklinik Freiburg im Breisgau vorgenommen. Sie begannen am 27. August 1965 und endeten am 2. Dezember 1965. Folgendes wurde dabei durchgeführt:

a) Blutgerinnungsuntersuchungen:

- 1.) Einfluß einer reinen Elektrolytlösung - 500 ml Tutofusin NS
- bei 20 Patientinnen mit einem Durchschnittsalter von 46, 27 Jahren.
- 2.) Einfluß von 10 ml Venostasin in 500 ml Tutofusin NS bei 20 Patientinnen mit einem Durchschnittsalter von 48, 37 Jahren.
- 3.) Einfluß von 10 ml NV-101 in 500 ml Tutofusin NS bei 20 Patientinnen mit einem Durchschnittsalter von 48, 49 Jahren.

Die Blutgerinnungsuntersuchungen wurden ausschließlich an Patientinnen der operativen Abteilung vorgenommen. Sie begannen jeweils einen Tag nach der Operation. Bei den Operationen handelte es sich in 23 Fällen um abdominale Totalexstirpationen des Uterus (darunter 9 Carzinome), in 19 Fällen um vaginale Totalexstirpationen, in 7 Fällen um Ovarialtumoren, in 5 Fällen um plastische Operationen und in 2 Fällen um Endometriosen des Ovars. Die restlichen 4 Operationen wurden wegen Dermoidcyste, Extrauterin gravidität, vorzeitiger Placentallösung und zur Lösung von Verwachsungen im Bauchraum vorgenommen. Dabei verteilten sich die Totalexstirpationen und Ovarialtumoren nahezu gleichmäßig auf die 3 Gruppen. Die Zuteilung der Patientinnen zu den einzelnen Gruppen erfolgte rein zufällig. Hinsichtlich Alter, Geschlecht und Operationsart besteht also Homogenität der einzelnen Gruppen.

Zur Gerinnungsuntersuchung wurden jeweils 3 Blutentnahmen vorgenommen. Die erste Blutentnahme (Messung 1 oder Vorwert) erfolgte vor der Infusion um 8.30 Uhr morgens, die zweite (Messung 2 oder 2 Std-Wert) nach Applikation um 10.30 Uhr und die dritte (Messung 3 oder 24 Std-Wert) am nächstfolgenden Tag um 8.30 Uhr, also 24 Stunden nach der ersten Messung. Auf das genaue Einhalten der Zeiten wurde besonderen Wert gelegt, um die Meßfehler möglichst gering zu halten.

Die Infusion der reinen Elektrolytlösung (ohne Medikament) - im folgenden als Leerversuche bezeichnet - diente dem Zweck, ihren Einfluß als Verdünnungsfaktor mit in die statistischen Berechnungen einzubeziehen. Weiterhin diente sie dazu, etwaige postoperative Einflüsse auf die Koagulabilität des Blutes aufzudecken

Das zur jeweiligen Untersuchung verwendete Blut wurde bei jeder Abnahme durch frische Venenpunktion (Armvenen) gewonnen.

b) Kapillarresistenzmessungen:

Sie werden an 9 Patientinnen mit einem Durchschnittsalter von 40, 27 Jahren durchgeführt, um den Einfluß von 10 ml NV-101 (2 Ampullen) auf die Kapillarresistenz zu untersuchen. Von den Patientinnen waren 4 abradirt worden 2 erhielten eine Strahlenbehandlung wegen Corpus-Ca und in 3 Fällen handelte es sich um einen Abortus imminens.

Es wurden dabei jeweils 9 Messungen vorgenommen, davon 3 vor und 6 Messungen nach Applikation. Die Vormessungen erfolgten 22 h, 16 h und direkt vor Gabe der NV-101-Ampullen, die übrigen 1 h, 2 1/2 h, 4 h, 6 h, 9 h und 24 h nach Applikation.

Auf genaues Einhalten der Zeiten sowie Fieberfreiheit der Patientinnen wurde geachtet.

UNTERSUCHUNGSMETHODEN

=====

a) Blutgerinnungsuntersuchungen:

Die Untersuchung der Blutgerinnung umfaßte folgende Methoden: Rekalkifizierungszeit, Prothrombinzeit, Bestimmungen der Faktoren V und VII, Fibrinbestimmung, Thrombozytenzählung, Euglobulin-Lysetest und Thrombelastographie. Die Ausführung der genannten Untersuchungen erfolgte im wesentlichen in Anlehnung an GITTER/HEILMEYER (Taschenbuch klinischer Funktionsprüfungen) und JURGENS/BELLER (Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse). Aus technischen Gründen erfolgten mit Ausnahme der Thrombozytenzählung und der Thrombelastographie sämtliche Gerinnungsuntersuchungen mit Zitratblut bzw. Zitratplasma im Verhältnis 1 : 10 (1 Teil 3,8 %ige Natriumzitratlösung + 9 Teile Armvenenblut). Die Thrombelastographie und die Thrombozytenzählung wurden mit Nativblut vorgenommen.

Jeder in die statistischen Berechnungen aufgenommene Meßwert für Prothrombin sowie Faktor V und VII wurde durch 3-fach-Bestimmungen vorgenommen. Der statischen Berechnung wurden jeweils die Rohwerte und nicht die Prozentwerte zugrunde gelegt, um eine größere Genauigkeit zu erzielen.

1.) Rekalkifizierungszeit nach HOWELL (modifiziert):

Prinzip: Zitratblut wird durch Zusatz von Ca-Jonen (Kalzium-Chloridlösung) rekalkifiziert und dadurch zur Gerinnung gebracht. Die Zeit bis zum Eintritt der Gerinnung wird im Wasserbad bei 37°C gemessen. Mit dieser Methode wird der Gesamtgerinnungsvorgang erfaßt.

Ausführung: Ein Reagenzglas wird mit 0,5 ml Zitratblut beschickt und im Wasserbad bei 37°C eine Minute erwärmt. Es werden 0,5 ml einer ebenfalls vorgewärmten CaCl₂-Lösung (m/40) hinzugefügt und die Stoppuhr in Gang gesetzt. Nach 1 Minute wird die Gerinnung durch Kippen des Glases um ca 80° alle 15 sec verfolgt. Der Gerinnungsvorgang ist abgeschlossen, wenn sich ein festes Koagel gebildet hat bzw. wenn kein Blut mehr ausfließt.

Normalwerte: 90 - 120 sec.

2.) Prothrombinzeit nach QUICK:

Prinzip: Das im Plasma enthaltene Prothrombin wird durch Zugabe

von Gewebsthrombokinasen und Kalzium im Überschuß in einer Phase (Einphasenmethode) zu Thrombin aktiviert, welches seinerseits das Fibrinogen in Fibrin umwandelt. Die Zeit von der Zugabe der Thrombokinasen und des Kalziums bis zum Festwerden des Plasmas wird mit der Stoppuhr gemessen.

Ausführung: Als Reagens wird die kalziumhaltige Thrombokinasen "Geigy" benutzt. Zur Herstellung der Thrombokinasensuspension wird 1 Tablette in einem dickwandigen Reagenzglas mit einem Glasstab zu feinem Pulver verrieben und mit 2 Tropfen aquadest. angerührt. Die Paste wird mit 2,5 ml aqua dest. suspendiert und mindestens 15 Minuten in einem Wasserbad auf 37°C erwärmt. Zu 0,1 ml vorgewärmten Zitratplasma (gewonnen durch Zentrifugieren während 4 Minuten bei 3500/U) werden 0,2 ml Thrombokinasensuspension zugegeben (mittels Tuberkulinspritze) und sofort die Stoppuhr in Gang gebracht. Eine ausgeglühte und abgekühlte Platinöse wird so lange durch das Gemisch gezogen, bis der erste Fibrinfaden erscheint.

Normalwerte: 75 - 100 % (entsprechend ca 16 bzw 14 sec).

Bei dieser Einphasenmethode werden jedoch außer dem Prothrombin auch die Faktoren V und VII, der STUART-PROWER-Faktor (Faktor X) und der Antithrombingehalt des Plasmas (GITTER/HEILMEYER, MONTIGEL/PULVER) miterfaßt.

Die Eichkurve bei Bestimmungen mit der Thrombokinasen "Geigy" zwecks Ermittlung der Gerinnungsvalenz in % bezieht sich auf Blutentnahmen mit 1/5 Volumen Zitratlösung. Da wir jedoch Blut mit 1/10 Volumen Zitratlösung für unsere Versuche verwandten, stellten wir eine Eichkurve an Mischplasma von Normalpersonen (1/10 Volumen Zitratlösung) auf. Es zeigte sich jedoch, daß die Differenzen nur minimal sind und praktisch nicht ins Gewicht fallen.

3.) Faktor V nach MARBET und WINTERSTEIN:

Prinzip: Zur Bestimmung des Faktors V bedient man sich der Einphasenmethode. Bei dieser Methode handelt es sich darum, Prothrombin, Faktor VII, Thromboplastin und Kalzium im Überschuß zuzusetzen, und so die Aktivität des Faktors V zu bestimmen.

Ausführung: Zitratplasma (Verdünnung mit 1/10 Volumen Zitratlösung) wird mit physiologischer NaCl-Lösung im Verhältnis 1 : 3 verdünnt (1 Teil Plasma + 2 Teile NaCl). 0,1 ml dieses Plasmas pipettiert man in ein Reagenzglas und stellt es in den Thermosta-

ten (37°C). Hinzugegeben werden 0,1 ml des Reagenzes Ro 1-8498/1 (80 mg = 1 Trockenampulle werden in 1 ml Veronalpuffer mit dem pH 7,2 - 7,3 gelöst), das als Faktor VII und Prothrombinquelle dient. 0,1 ml Thromboplastinlösung ("Roche") und 0,1 ml m/40 CaCl_2 -Lösung (ebenfalls vorgewärmt) werden in einer Tuberkulinspritze zusammen aufgezogen und unter Starten der Stoppuhr hinzugegeben. Eine ausgeglühte, erkaltete Platinöse wird 1 - 2 mal pro Sekunde durch das Gemisch geführt. Im Augenblick, da der erste Fibrinfaden an der Öse hängen bleibt, wird die Stoppuhr angehalten.

Normalwert: ca 25 sec = 100 % (je nach Charge des Faktorreagens)
Die Werte der Verdünnungsreihe, eingetragen in ein doppelt logarithmisches Koordinatensystem, ergeben eine Gerade.

4.) Faktor VII nach MARBET und WINTERSTEIN:

Prinzip: Es handelt sich wie bei der Bestimmung von Faktor V um eine Einphasenmethode. Statt Faktor VII wird hierbei jedoch Faktor V im Überschuß zugesetzt.

Ausführung: Wie bei der Bestimmung von Faktor V. Als Faktorreagens werden jedoch 0,1 ml des Reagenzes Ro 1 - 8497/1 (30 mg = 1 Trockenampulle werden in 1 ml Veronalpuffer gelöst) verwendet. Das Reagens enthält Prothrombin sowie Faktor V und ist Faktor-VII-frei.

Normalwert: ca 14 sec = 100 % (je nach Charge des Faktorreagens).
Auch hier ergeben die Werte der Verdünnungsreihe, eingetragen in ein doppelt logarithmisches Koordinatensystem, nahezu eine Gerade.

Soweit in dieser Arbeit Prozentwerte für die Faktoren V und VII angegeben sind, wurden sie an den der jeweiligen Charge entsprechenden Eichkurven (ermittelt von der Firma Hoffmann-La-Roche AG, Grenzach) abgelesen.

5.) Fibrinbestimmung nach SCHULZ:

Prinzip: Fibrinogen wird durch Hitze denaturiert und fällt aus. Die ausgefallene Fibrinmenge kann nach Zentrifugation an der Graduierung eines Reagenzglases volumetrisch bestimmt werden.

Ausführung: 1 ml Zitratplasma (Verdünnung mit 1/10 Volumen Zitratlösung) wird in ein Nissel-Röhrchen mit einer Graduierung bis 3 ml (Nissel-Röhrchen "Assistent" no. 2375) gefüllt, in ein vorbereitetes Wasserbad von 56°C eingesetzt und 10 Minuten darin be-

lassen. Dabei bildet sich eine gallertige Ausfällung. Anschließend wird für 10 Minuten bei 2000/U zentrifugiert. Das ausgefallene Hitzefibrin ist als weißer Niederschlag in der Spitze des Röhrchens sichtbar, wobei sein Volumen direkt abgelesen werden kann.

Normalwerte: 0,04 - 0,07 ml entsprechend 300 - 500 mg % Kjeldahl-fibrin.

6.) Thrombozytenzählung nach FEISLY und LÜDIN:

Prinzip: Durch Einwirkung einer hypotonischen Cocainlösung werden im Kapillarblut alle zelligen Blutbestandteile zerstört mit Ausnahme der Thrombozyten. Die Cocainlösung verhindert dabei die Agglomeration der Thrombozyten, wodurch die Zählung in der Thoma-Zeiss-Kammer wie zur Erythrozytenzählung erfolgen kann.

Ausführung: Eine Leukopipette wird bis zur Marke 0,5 mit Blut aufgezo-gen und anschließend das Blut bis zur Marke 11 mit 3 %iger Cocainlösung verdünnt. Der Pipetteninhalt wird gut geschüttelt und bis zur vollständigen Hämolyse 30 bis 60 Minuten liegen gelassen. Anschließend wird ein Tropfen in die Zählkammer eingefüllt und nach einer weiteren Wartezeit von 15 Minuten (Sedimentation in der feuchten Kammer) werden 5 mittlere Quadrate (Fläche eines Quadrates = $1/25 \text{ mm}^2$, Schichthöhe = 0,1 mm und damit Rauminhalt $0,004 \text{ mm}^3$) bei starker Vergrößerung ausgezählt. Die Zahl der Thrombozyten pro mm^3 errechnet sich bei Berücksichtigung der Pipettenverdünnung von 1 : 20 durch Multiplikation der gezählten Thrombozyten mit 1000.

Normalwerte: 150 000 - 300 000/ mm^3 .

7.) Euglobulin-Lysetest nach von KAULLA:

Prinzip: Die Euglobulinfraktion des Plasmas wird mit CO_2 gefällt, in gepufferter NaCl-Lösung wieder gelöst und durch Thrombinzusatz zur Gerinnung gebracht. Die proteolytische Aktivität des Plasmas zeigt sich in der Zeit, die von der Bildung des Gerinnsels bis zu seiner Auflösung vergeht.

Ausführung: 1,0 ml Zitratplasma (Verdünnung mit 1/10 Volumen Zitratlösung) wird in ein 50-ml-Erlenmeyer-Kölbchen pipettiert und mit 15,0 ml aqua dest. verdünnt. Zur Euglobulinfällung wird die Oberfläche der Plasmaverdünnung während 4 Minuten unter leichtem Schütteln mit CO_2 beströmt. Der entstandene Niederschlag wird 4

Minuten bei 3000/U abzentrifugiert und die überstehende Flüssigkeit vollständig entfernt (Auswischen des Zentrifugenglases mit Filterpapier). Das Sediment wird unter Rühren in 1,0 ml gepufferter NaCl-Lösung (1 Teil Veronalpuffer + 4 Teile physiologische NaCl-Lösung) gelöst. Zu je 0,3 ml dieser Erythrocytenlösung werden 0,01 ml Thrombinlösung (1000 NJH-Einheiten Thrombin werden in 5 ml 50-%iger Glycerollösung gelöst) zugesetzt, die Röhrchen luftdicht mit Parafilm verschlossen und in ein Wasserbad von 37°C gestellt. Anschließend wird die Zeit bis zur vollständigen Auflösung des Gerinnsels bestimmt (mittels 1/2 stündiger Kontrolle).

Normalwerte: Lyse nach über 2 Std. Eine vollständige Auflösung des Gerinnsels kann unter Umständen bis zu 40 Stunden dauern.

In unseren Versuchen wurde jeweils die totale Lyse abgewartet.

8.) Thrombelastographie nach HARTERT (1948, 1951, 1955):

Mit dem Thrombelastographen nach HARTERT erfolgt eine fortlaufende Registrierung des Gerinnungsablaufs, wobei die elastische Festigkeit des Fibringerinnsels als Meßgrundlage dient. Der Gerinnungsvorgang wird dabei photokymographisch aufgezeichnet und erlaubt eine genaue Bestimmung der Zeit bis zum Gerinnungseintritt (Reaktionszeit r), der Gerinnelbildungsgeschwindigkeit (Gerinnelbildungszeit k) und der Qualität und Festigkeit des bei der Gerinnung entstehenden Fibringerinnsels (mE = maximale Thrombuselastizität). Diese Ergebnisse werden zudem an vollkommen unverändertem Vollblut gewonnen. Zu den Untersuchungen benutzten wir den Hellige-Thrombelastographen, Modell 2601 D.

Prinzip: In eine zylindrische Küvette aus unbenetzbarem V 2 A - Stahl wird Nativblut gegeben und ein zylindrischer Stift aus dem gleichen Material eingetaucht. Die Küvette wird in einem periodischen Ablauf über einen Winkel von 45° hin und her gedreht. Sobald die Gerinnung einsetzt wird der Stift, infolge der Bildung eines Netzes elastischer Fibrinfäden zwischen Stift- und Küvettenwand, mitbewegt. Dieser wiederum trägt einen kleinen Spiegel und ist an einem Torsionsdraht beweglich aufgehängt. Über den Spiegel wird die Bewegung photokymographisch registriert.

Ausführung: Das zur Messung verwendete Venenblut wurde mittels einer Kanüle der Stärke 1 entnommen, nachdem vorher 9 ml Blut für die übrigen Gerinnungsuntersuchungen mittels Spritze abgenom-

men worden war. Dabei mußte das Blut direkt in zwei vorgewärmte Küvetten tropfen. Nach Füllung der ersten Küvette, was nur wenige Sekunden dauert, wurde die Stoppuhr in Gang gesetzt. Nach dem Transport in einem Thermostaten (Temperatur 37°C) wurden die Küvetten in den Thrombelastographen eingesetzt, die Blutoberfläche mit Paraffinöl überschichtet, um ein Austrocknen zu verhindern, der Apparat eingeschaltet und die Stoppuhr angehalten. Von diesem Augenblick an wurde fortlaufend registriert. Die an der Stoppuhr abgelesene Zeit, die sogenannte Einfüllzeit, wird bei der Berechnung der Reaktionszeit berücksichtigt. - Die Versuchsbedingungen wie Vorwärmzeit des Thrombelastographen und der Küvetten, Reinigung der Küvetten, Modus der Blutentnahme etc. wurden sehr genau eingehalten, um Meßfehler gering zu halten.

Auswertung:

Reaktionszeit r: Sie kennzeichnet den Beginn der Gerinnung und gilt als beendet, wenn der Ausschlag des Lichtzeigers 1 Teilstrieb der Mattscheibenskala, entsprechend 1 mm auf dem Registrierpapier, beträgt. Man stellt fest, wo die Breite der noch ungeteilten Kurve (sie beträgt etwa 0,5 mm) um 1 mm gestiegen ist, entsprechend einer Amplitude $a = 1$. Der Meßpunkt für das Ende der Reaktionszeit liegt also bei einer Breite von ca 1,5 mm und nicht 1,0 mm wie oft fälschlich angegeben wird. Da der Papiervorschub 2 mm/Minute beträgt, ist die Reaktionszeit r in Minuten gleich der Hälfte des gemessenen Abstandes in Millimetern zuzüglich der Einfüllzeit.

Gerinnselbildungszeit k: HARTERT bezeichnet als k die Zeit, die vom Ende der Reaktionszeit r bis zum Erreichen einer Amplitude $a = 20$ mm verstreicht. Nach Feststellung der entsprechenden Senkrechten im Kurvenbild wird die Entfernung von r bis k in Millimetern ausgemessen und - entsprechend der Berechnung von r - durch 2 dividiert. Man erhält so die Gerinnselbildungszeit ausgedrückt in Minuten. Sie stellt ein Maß dar für die Geschwindigkeit, mit der sich ein Thrombus von bestimmter Festigkeit, nämlich mit der Elastizität $\xi = 25$, bildet.

$r + k$ - Wert: Er umfaßt sowohl die erste als auch die zweite Phase der Gerinnung. Nach HARTERT (1955) ist er besonders für die Thromboembolieprophylaxe geeignet und zeigt Verkürzungen und Ver-

längerungen der Gerinnung empfindlicher an als r allein. Dabei wird der Normwert von $r + k$ gleich 100 % gesetzt. Bei Werten unter 90 % der normalen $r + k$ - Zeit besteht eine erhöhte Thrombo-
setendenz. Werte um 100 % bis 120 % sind als normal zu betrach-
ten.

Maximale Thrombuselastizität m ϵ : Man mißt die maximale Ampli-
tude m_a des Kurvenbildes in Millimetern. Hierzu legt man am be-
sten Hilfstangenten an die Kurvenschenkel, um die breiteste Stel-
le der Kurve genau zu markieren. Der Abstand vom äußeren Rand
des oberen Kurvenschenkels zum inneren Rand des unteren Kurven-
schenkels wird gemessen. Für diesen Amplitudenwert a entnimmt
man einer Tabelle den entsprechenden ϵ - Wert, der als die maxi-
male Thrombuselastizität mit $m\epsilon$ bezeichnet wird. Die Umrechnung
von a in ϵ bzw. m_a in $m\epsilon$ ergibt sich nach der Formel $\epsilon = \frac{100a}{100-a}$.

Normalwerte: PETERSEN/BREDDIN/ROETTGER geben als Normalwerte
für $r = 12$ min, für $k = 6$ min in direktem Vollblut an. Diese
Werte werden auch für den von uns benutzten Apparat als Normal-
werte angegeben. Die Schwankungsbreite für $m\epsilon$ bei Gesunden be-
trägt 90 bis 150. Werte die darüber oder darunter liegen sind
nach HARTERT (1951) als pathologisch zu betrachten. - Als mitt-
leren Fehler für r fand HARTERT (1955) 3,5 %, für k 10 % und für
 m_a 2,3 %.

b) Kapillarresistenzmessungen:

Zur Untersuchung der Kapillarresistenz benutzten wir das Ka-
pillarresistometer nach KÜCHMEISTER/SCHÄRFE (1950), KÜCHMEISTER
(1958). Der Apparat besteht aus einem Vakuummeter, einer Vakuumpum-
pe, einer Vakuumreserve und einer Glasglocke (Durchmesser 2 cm),
auf die durch ein Ventil der eingestellte Unterdruck übertragen
wird. Bei konstantem Druck wird die Zeit gewertet, die bis zum Auf-
treten der ersten Petechien im zentralen Unterdruckbereich vergeht.
Wir verwendeten einen Druck von 300 mm Hg und wählten als Hautbezirk
die regio infra-scapularis. Unter gleichen Bedingungen fanden KÜCH-
MEISTER/SCHÄRFE (1950) bei 43 gesunden Versuchspersonen mit einem
Durchschnittsalter von 34 Jahren in der mittleren Axillarlinie in
Höhe des unteren Schulterblattwinkels einen wert von 13 ± 2 sec. - Bei
den Messungen wurde auf gleiche Zimmertemperatur und Fieberfrei-

heit der Patientinnen geachtet, denn nach FRANKE zeigen bereits einfache Infektionen eine deutliche Abnahme der Kapillarresistenz.

STATISTISCHE AUSWERTUNG ⁺) =====

Die Auswertung der Versuchsergebnisse erfolgte auf der Siemens 2002 mit einer Varianzanalyse (Programm in ALGOL), der das folgende Modell zugrunde lag:

$$y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_{ij} + \gamma_k + (\alpha\gamma)_{ik} + \epsilon_{ijk}$$

Dabei bedeuten

- y_{ijk} : Merkmalswert bei der i-ten Behandlung (insgesamt handelte es sich um 3 Behandlungen: Leerversuche (1), Venostasinversuche (2) NV-101-Versuche (3)) an dem j-ten Patienten (für jede Behandlung standen 20 Patienten zur Verfügung) zur k-ten Zeit (insgesamt 3 Zeiten: Vorwert, 2 Std-Wert und 24 Std-Wert)
- μ : allgemeiner Mittelwert
- α_i : Effekt der i-ten Behandlung (gemittelt über alle Patienten und Zeitpunkte)
- β_{ij} : Effekt des j-ten Patienten in der i-ten Behandlung (gemittelt über die Zeitpunkte)
- γ_k : Effekt des k-ten Zeitpunktes (gemittelt über alle Patienten und Behandlungen)
- $(\alpha\gamma)_{ik}$: Zusätzlicher - zu α_i und γ_k hinzukommender - Effekt beim Zusammentreffen der i-ten Behandlung und des k-ten Zeitpunktes (gemittelt über die Patienten) = "Wechselwirkung zwischen Zeitpunkt und Behandlung"
- ϵ_{ijk} : Versuchsfehler.

Es wurden jeweils 3 Varianzanalysen mit je 2 Behandlungen durchgeführt. Eine Zusammenfassung in einer Varianzanalyse, die wünschenswert erscheint, wurde aus programmtechnischen Gründen unterlassen. Die Vergleiche der Zeitpunkte und der Wechselwirkung Zeitpunkt x Behandlung wurden mit dem Test von SCHEFFE vorgenommen, und zwar folgende:

- 1.) Vor Applikation gegen 2 Stunden nach Applikation (Sofortwirkung)
- 2.) Vor Applikation gegen 24 Stunden nach Applikation (Spätwirkung)
- 3.) 2 Stunden nach Applikation gegen 24 Stunden nach Applikation (Wirkungsdauer)

⁺) Wir danken Herrn Dr. JESDINSKY vom Institut für medizinische Statistik und Dokumentation an der Universität Freiburg (Direktor Prof. Dr. Walter für seine freundliche Hilfe bei der Anlage der Berechnungen.

Eine verschiedene Wirkung der jeweils untersuchten zwei Behandlungen mußte sich in dem Glied $(\alpha\gamma)_{ik}$ zeigen. Auf die in der Wechselwirkung Behandlung x Zeitpunkt durchgeführten Vergleiche beziehen sich die Angaben der auf den Abbildungen 1 bis 11 dargestellten Tabellen.

Die Irrtumswahrscheinlichkeiten P für die Ablehnung der Nullhypothese (diese besagt $(\alpha\gamma)_{ik} = 0$ für alle i und k) sind mit folgenden Symbolen angegeben:

$0.1 > P > 0.05$	= 10 % oder (*)	: als Arbeitshypothese diskutierbar
$0.05 > P > 0.01$	= 5 % oder *	: schwach signifikant
$0.01 > P > 0.001$	= 1 % oder **	: signifikant
$0.001 > P$	= 0,1 % oder ***	: hoch signifikant

Gemäß dem beschriebenen Modell ergab sich für die Berechnung folgendes:

$$\begin{aligned} \text{Sei } \sum_j y_{ijk} &= Y_{i \cdot k}, \text{ etc.} & i &= 1, 2, \dots I \quad (2) \\ & & j &= 1, 2, \dots J \quad (20) \\ \sum_{ijk} y_{ijk} &= Y \dots & k &= 1, 2, \dots K \quad (3) \end{aligned}$$

$$\text{ferner } (ijk) = \sum_{ijk} y_{ijk}^2 \quad (k) = \frac{1}{I \cdot J} \sum_k Y_{\cdot \cdot k}^2$$

$$(ij) = \frac{1}{K} \sum_{ij} Y_{ij \cdot}^2 \quad (i) = \frac{1}{J \cdot K} \sum_i Y_{i \cdot \cdot}^2$$

$$(ik) = \frac{1}{J} \sum_{ik} Y_{i \cdot k}^2 \quad (l) = \frac{1}{I \cdot J \cdot K} Y_{\cdot \cdot \cdot}^2$$

dann ergibt sich die Varianzanalyse folgenderweise:

Ursache	Summe der Abweichungsquadrate SQ	Freiheitsgrad FG	Mittl. Abweichungsqu. MQ = SQ / FG	F MQA / MQB	
(a) Behandlungen	(i) - (1)	I - 1	..	$\frac{A}{a}$	$\frac{B}{c}$
(b) Zeitpunkte	(k) - (1)	K - 1	..	b	e
(c) Personen innerh. der Behandlung	(ij) - (i)	I(J-1)	..	c	e
(d) Wechselwirkung Beh. x Zeitpunkt	(ijk) - (i) - (k) + (1)	(I-1)(K-1)	..	d	e
(e) Versuchsfehler inbegr. Wechselw. d. Pers. innerh. Beh. x Zeitpunkte	(ijk) - (ij) - (ik) + (i)	I(J-1)(K-1)	..	_____	
Gesamt	(ijk) - (1)	IJK - 1	_____	_____	

Der SCHEFFÉ-Test in der Wechselwirkung Behandlung x Zeitpunkte vereinfacht sich wegen $I = 2$ und $K = 3$ bei den betrachteten Vergleichen v_1 , v_2 und v_3 . Man lehnt die Nullhypothesen mit höchstens $100\alpha\%$ ab, wenn bei:

$$\left. \begin{aligned} v_1 \quad & \frac{(Y_{1.2} - Y_{1.1} - Y_{2.2} + Y_{2.1})^2}{4 \cdot J \cdot MQ(e)} > \\ v_2 \quad & \frac{(Y_{1.3} - Y_{1.1} - Y_{2.3} + Y_{2.1})^2}{4 \cdot J \cdot MQ(e)} > \\ v_3 \quad & \frac{(Y_{1.2} - Y_{1.3} - Y_{2.2} + Y_{2.3})^2}{4 \cdot J \cdot MQ(e)} > \end{aligned} \right\} (K-1) F_{K-1, FG(e), \alpha}$$

Der Effekt der Zeitpunkte wurde an dem Verhalten in der Behandlungsgruppe 1 (Leerversuche) gesondert untersucht, um etwaige postoperative Einflüsse auf die Koagulabilität des Blutes aufzudecken. Hierbei wurde ein gemittelttes $MQ(e)$, als $MQ(e)'$ bezeichnet, aus den Varianzanalysen 1/2 und 1/3 zum Test herangezogen, da das zur Behandlung 1 gehörende $MQ(e)$ aus den durchgeführten Varianzanalysen nicht unmittelbar zugänglich war. Die Vergleiche wurden entsprechend denen in der Wechselwirkung durchgeführt, zum Beispiel wurde für v_1 die Nullhypothese abgelehnt, wenn

$$\frac{(Y_{1.2} - Y_{1.1})^2}{2 \cdot J \cdot MQ(e)} > (K-1) \cdot F_{K-1, FG(e), \alpha}$$

mit $FG(e) = (J-1)(K-1)$. In den Abbildungen 1 - 11 befinden sich die auf den Zeiteffekt der Leerversuche bezogenen Signifikanzen direkt unter den Säulen der Leerversuche. Die Signifikanzschranken der F-Verteilung wurden den Documenta Geigy (Wissenschaftliche Tabellen 1962⁶) entnommen.

In gleicher Weise wurden mittels der Varianzanalyse auch die Kapillarresistenzmessungen überprüft.

ERGEBNISSE

=====

a) Ergebnisse der Blutgerinnungsuntersuchungen:

Sie sind, um eine bessere Übersicht zu gewährleisten, in 11 Einzel-tabellen mit den wichtigsten Zahlen niedergelegt. Dabei bezeichnen die über jeder einzelnen Säule stehenden Zahlen die Mittelwerte, die aus den Einzelwerten der 20 Patienten errechnet wurden. Bei der Rekalkifizierungszeit wurden jedoch nur jeweils 10 Patienten untersucht. Die unter den Mittelwerten stehenden Prozentzahlen beziehen sich auf den jeweiligen Ausgangs- oder Vorwert, wobei dieser gleich 100 % gesetzt wurde, mit Ausnahme der Prozentwerte für die Prothrombinzeit sowie der Faktoren V und VII. Bei letzteren sind die an Eichkurven von Normalpersonen abgelesenen Werte zugrunde gelegt. Es handelt sich als hierbei um Absolut-Prozentzahlen im Gegensatz zu den Relativ-Prozentzahlen der übrigen Versuche.

Die direkt unter den Säulen der Leerversuche angegebenen Prozentzahlen bezeichnen - wie bereits erwähnt - die Signifikanzniveaus, die bei der Prüfung der Leerversuche auf den Zeiteffekt ermittelt wurden (n.s. = nicht signifikant).

Für jede Behandlung (Leerversuch, Venostasin, NV-101) sind drei Säulen eingezeichnet, die jeweils den Vorwert, den 2-Std-Wert und den 24-Std-Wert bildlich darstellen.

Die Tabelle unter den Säulendarstellungen bezeichnet jeweils - wie bereits im vorhergehenden Kapitel näher ausgeführt wurde - die Signifikanzniveaus der auf die in der Wechselwirkung Behandlung x Zeitpunkt durchgeführten Vergleiche. Sie enthält die für die Ergebnisse dieser Arbeit wesentlichen Signifikanzen, wobei die Prozentzahlen die Irrtumswahrscheinlichkeit für den betreffenden Vergleich angeben. Dabei bedeutet 1 - 2 Vergleich des Vorwertes mit dem 2-Std-Wert, 1 - 3 Vergleich des Vorwertes mit dem 24-Std-Wert und 2 - 3 Vergleich des 2-Std-Wertes mit dem 24-Std-Wert. Entsprechend bedeutet L - V den Vergleich der Leerversuchswerte mit den Venostasinwerten, L - NV den Vergleich der Leerversuchswerte mit den NV-101-Werten und V-NV den Vergleich der Venostasinwerte mit den NV-101-Werten. Es ist also jede Behandlungsart mit ihren Zeitpunkten mit den anderen Behandlungsarten und den entsprechenden Zeitpunkten verglichen worden, was mit dem Begriff Wechselwirkung bezeichnet wird.

In diesen Tabellen wurden auch Signifikanzen, die nur auf 10 %-Niveau (entsprechend einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 10 %) gesichert sind, angegeben. Obwohl solche Angaben unüblich sind - von signifikant spricht man definitionsgemäß erst, wenn eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 % vorliegt - wurden sie dennoch in die Tabellen aufgenommen, da sie eventuell Tendenzen aufzeigen. Entsprechend ihrem Charakter wird ihnen jedoch bei der Interpretation der Ergebnisse nicht viel Gewicht beigelegt.

1.) Rekalzifizierungszeit (Abb. 1):

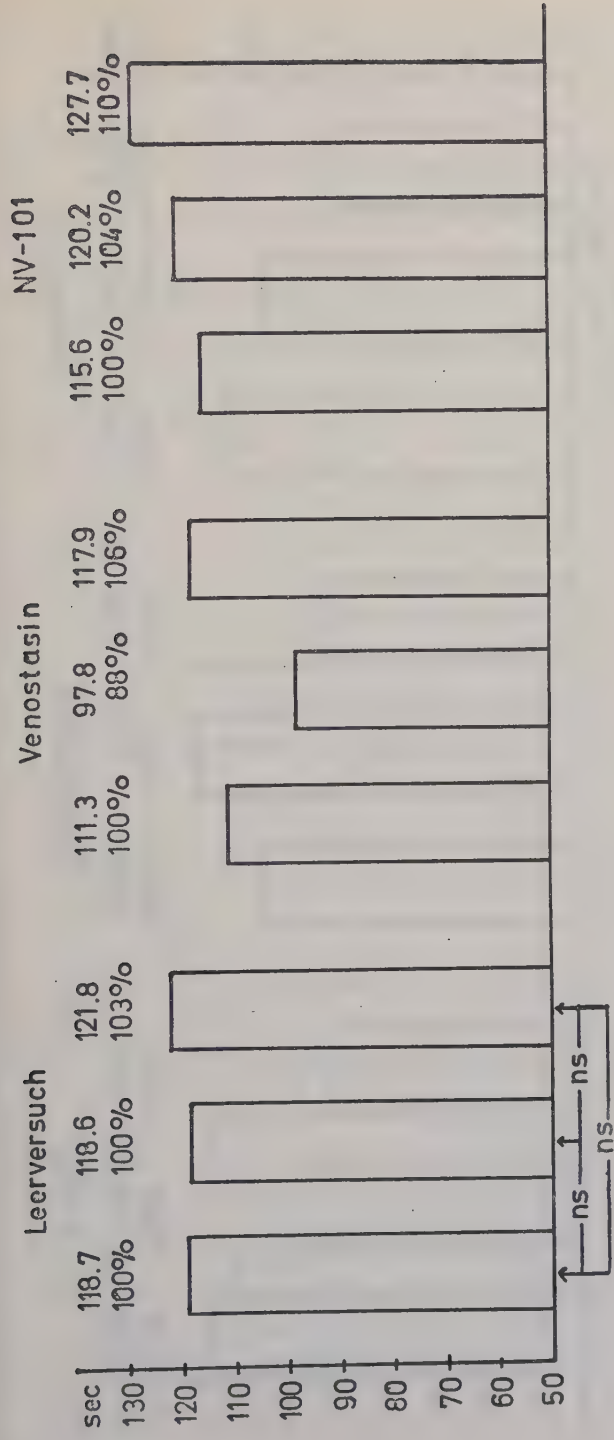
Die Infusion der reinen Elektrolytlösung hat auf die Rekalzifizierungszeit keinen Einfluß. Unter Venostasin kommt es zu einer signifikanten Verkürzung der Rekalzifizierungszeit (1 %), die jedoch nach 24 Stunden nicht mehr nachzuweisen ist. Zu diesem Zeitpunkt ist das Ausgangsniveau wieder erreicht (0,1 %). Medikation von NV-101 führt zu einer kontinuierlichen Verlängerung, was aber nur als Tendenz zu werten ist (10 %). Es unterscheidet sich in seiner Wirkung jedoch signifikant von der des Venostasins (1 %). Venostasin wirkt also im Sinne einer vorübergehenden Verkürzung der Rekalzifizierungszeit, während NV-101 eine Tendenz zur Verlängerung zeigt.

2.) Prothrombinzeit (Abb. 2):

Bereits die Infusion der Elektrolytlösung ohne Medikament führt zu einer deutlichen Verlängerung der Prothrombinzeit, was nach 24 Stunden auf 1 %-Niveau gesichert werden kann. Der Prothrombinindex ist in diesem Zeitraum um 14 % abgesunken. Venostasin führt zwar im Vergleich zu den Leerversuchen möglicherweise zu einer schwachen Verlängerung der Prothrombinzeit, die über die der Leerversuche hinausgeht (10 %), nach 24 Stunden kommt es jedoch wieder zu einem Abfall, was als Rückgang zum Ausgangswert interpretiert werden kann (0,1 %). Unter NV-101-Medikation zeigen die Prothrombinwerte kein signifikant anderes Verhalten als unter Leerversuchsbedingungen. Während NV-101 also keinen Einfluß zeigt, führt Venostasin zu einer kurzzeitigen Verlängerung der Prothrombinzeit (0,1 %).

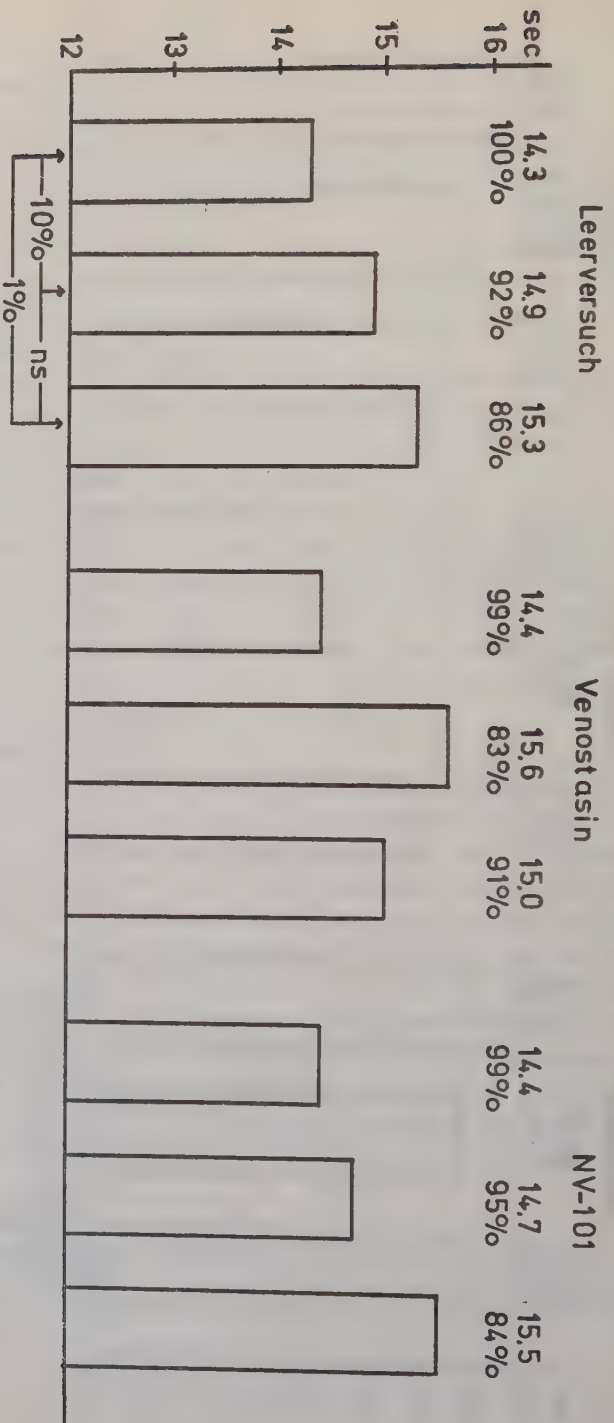
3.) Faktor V (Abb. 3):

Reine Elektrolytlösung zeigt keinen Einfluß auf die Aktivität des Faktor V. Nach einer leichten initialen Verlängerung der Fak-



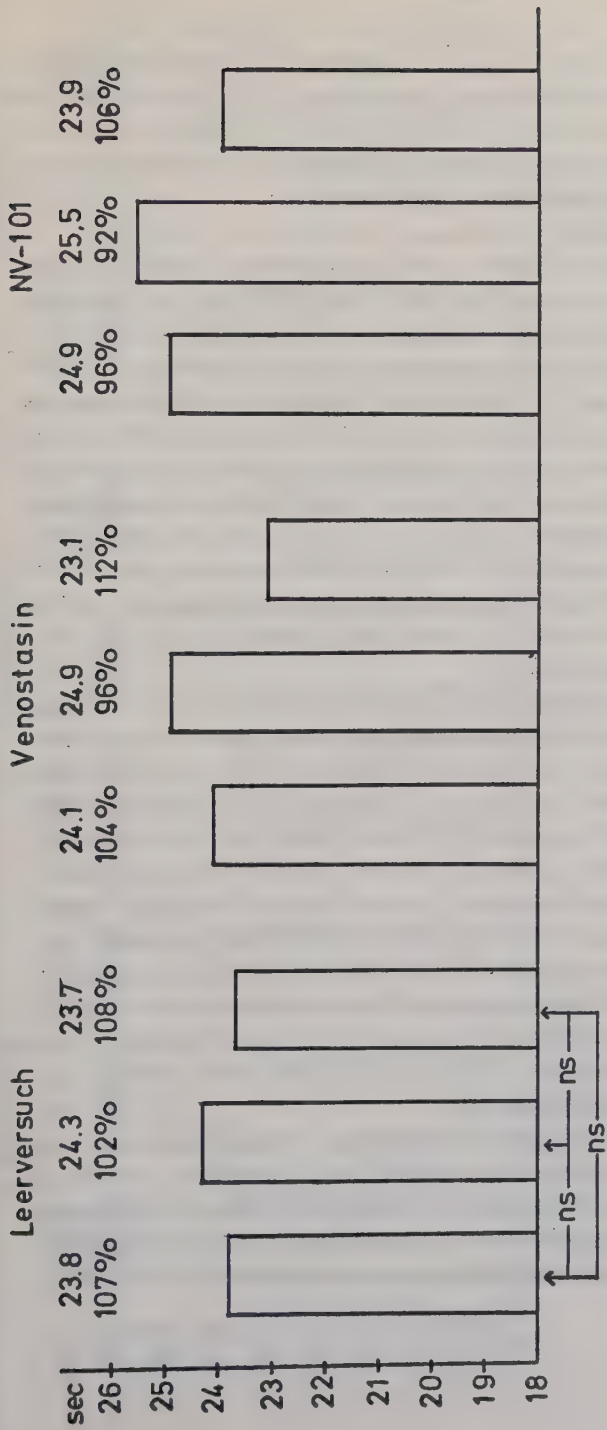
	1-2	1-3	2-3
L-V	1%	—	0.1%
L-NV	—	10%	—
V-NV	1%	—	5%

Abb. 1 Rekalkifizierungszeit n, Howell



	1-2	1-3	2-3
L-V	10%	—	0.1%
L-NV	—	—	—
V-NV	0.1%	—	0.1%

Abb. 2 Prothrombinzeit n. Quick



	1-2	1-3	2-3
L - V	—	10%	5%
L - NV	—	10%	10%
V - NV	—	—	—

Abb.3 Faktor V n. Marbet u. Winterstein

tor-V-Zeit, die allerdings nicht gesichert ist, kommt es gegenüber dem Leerversuch zu einer Verkürzung (5 %). Ein ähnliches Verhalten zeigt sich unter NV-101-Medikation, allerdings beträgt die Irrtumswahrscheinlichkeit 10 %. Hinsichtlich der Faktor-V-Aktivität wirken beide Medikamente gleichsinnig.

4.) Faktor VII (Abb. 4):

Die Absolut-Prozentzahlen für die Aktivität des Faktor VII liegen bei allen Versuchsreihen zwischen 47 und 66 %. Auf die Erklärung dieses Phänomens wird in der Diskussion näher eingegangen.

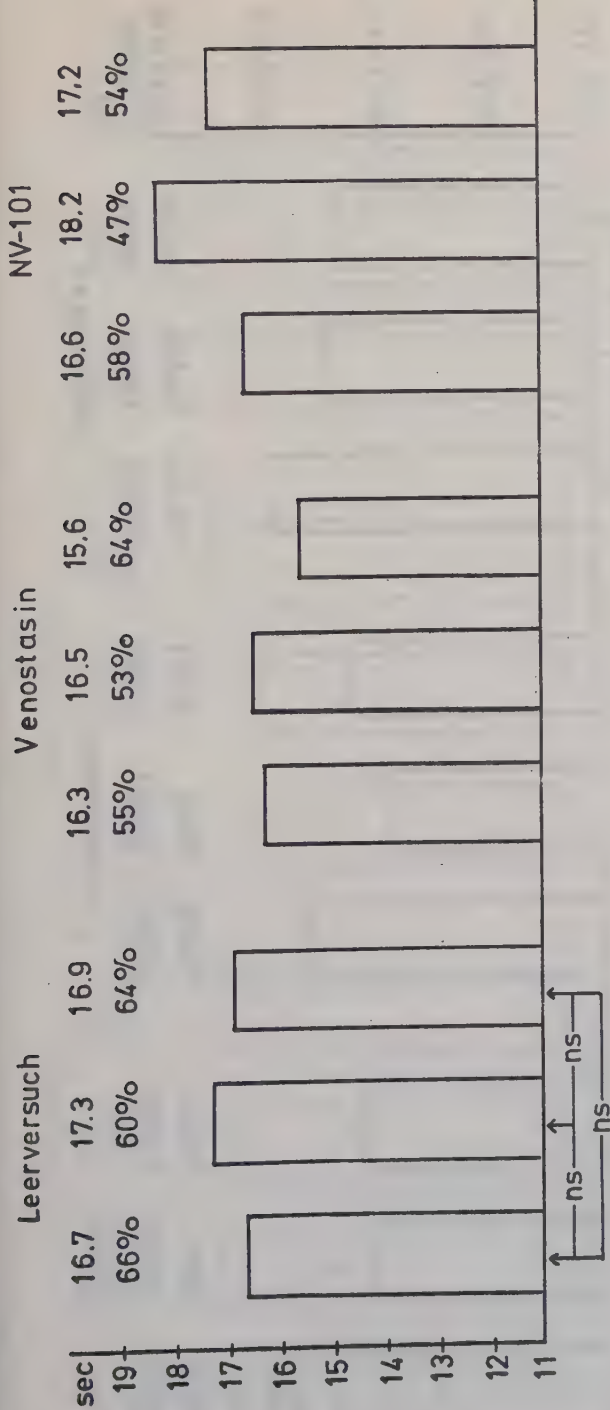
Auch hier zeigt die reine Elektrolytlösung keinen Einfluß. Unter Venostasin ist nach 24 Stunden eine leichte Aktivitätszunahme um 9 % gegenüber dem Ausgangswert zu verzeichnen (5 %). NV-101 hingegen wirkt im Sinne einer Aktivitätsminderung, was nach 2 Stunden signifikant (1 %), nach 24 Stunden jedoch nicht mehr signifikant ist. Die Aktivitätsminderung in den ersten 2 Stunden beträgt 11 % gegenüber dem Ausgangswert. Vergleicht man Venostasin und NV-101 miteinander, so wirkt NV-101 im Sinne einer Verlängerung der Faktor-VII-Zeit, Venostasin im Sinne einer Verkürzung (0,1 %).

5.) Fibrinbestimmung (Abb. 5):

Unter Leerversuchsbedingungen ist das Hitzeffibrin nach 24 Stunden gegenüber dem 2-Std-Wert und noch deutlicher gegenüber dem Ausgangswert vermehrt (1 % und 0,1 %). Ein ähnliches Verhalten zeigt sich im 24-Std-Wert auch unter Venostasin, jedoch kommt es im 2-Std-Wert zunächst zu einem deutlichen Abfall, wie der Vergleich mit dem Leerversuch zeigt (0,1 %). NV-101-Medikation zeigt ein ähnliches Bild wie Venostasin, jedoch ist hier der Abfall gegenüber dem Leerversuch nicht gesichert. Signifikant hingegen ist der noch stärkere Anstieg des Hitzeffibrins nach 24 Stunden im Vergleich zu dem Leerversuch (0,1 %). Beide Medikamente unterscheiden sich dahingehend, daß unter NV-101 das Hitzeffibrin nach 24 Stunden höhere Werte zeigt als unter Venostasin (1 %).

6.) Thrombozytenzählung (Abb. 6):

Die Infusion der reinen Elektrolytlösung erzeugt keine gesicherte Änderung der Thrombozytenzahlen. Unter Venostasin ist nach 24 Stunden eine leichte Zunahme zu beobachten (5 %). Der Vergleich zwischen Leerversuch und NV-101 zeigt keinen Unterschied. Auch zwischen Venostasin und NV-101 ist kein Unterschied zu sichern.



	1-2	1-3	2-3
L - V	—	5%	—
L - NV	1%	—	—
V - NV	0.1%	0.1%	—

Abb.4 Faktor VII n. Marbet u. Winterstein

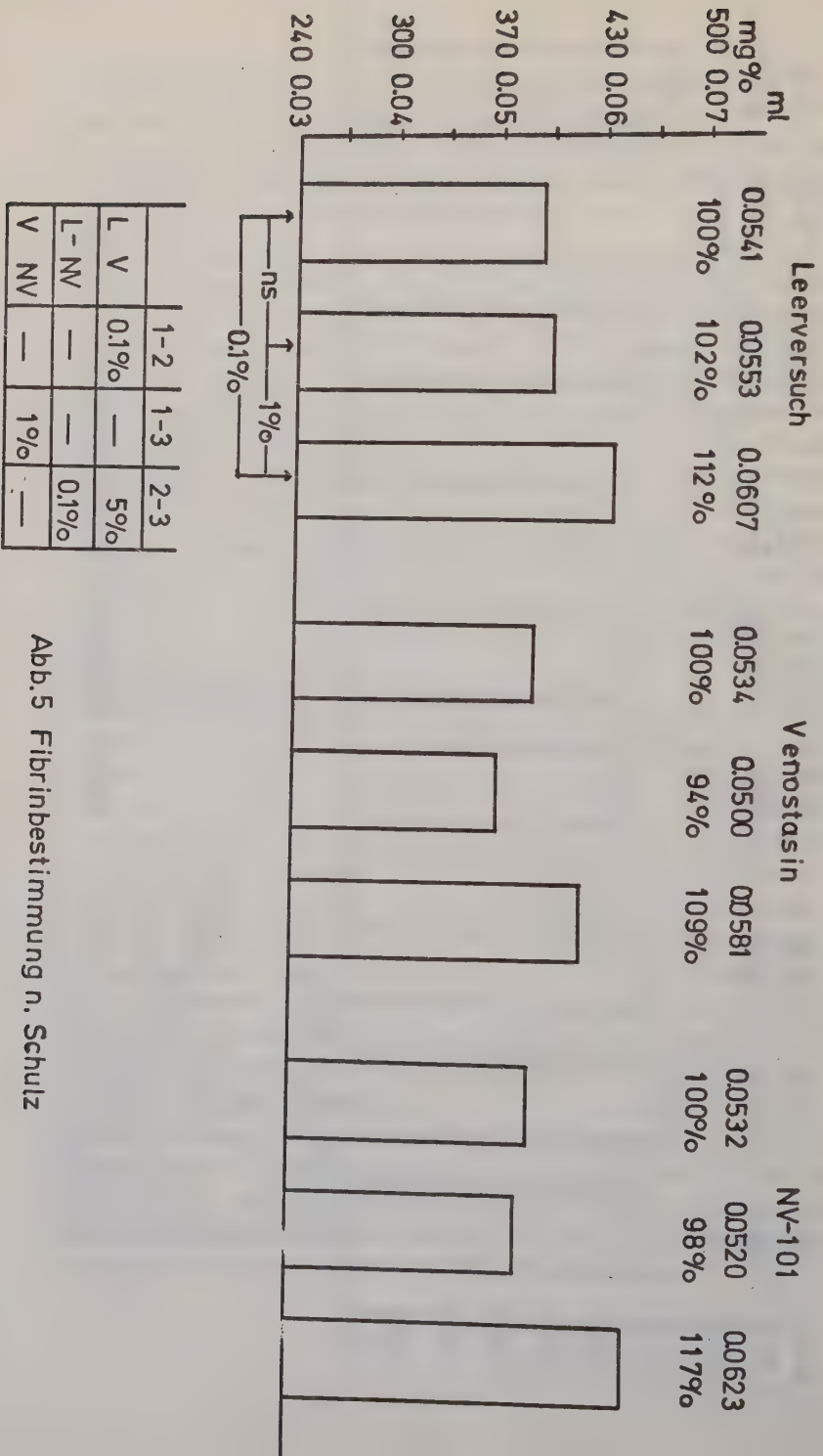
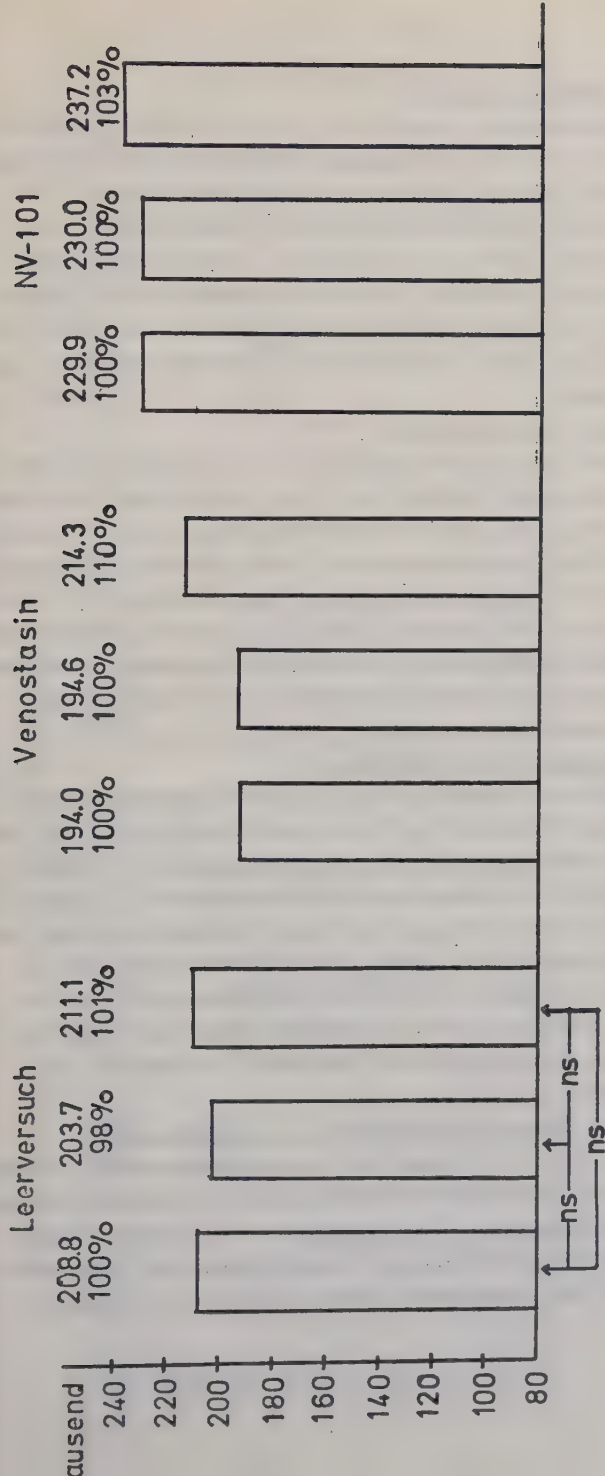


Abb.5 Fibrinbestimmung n. Schulz



	1-2	1-3	2-3
L - V	—	5%	—
L - NV	—	—	—
V - NV	—	—	—

Abb. 6 Thrombozytenzählug n. Feissly u. Lüdin

7.) Englobulin-Lysetest (Abb. 7):

Im Leerversuch ist keine Änderung der proteolytischen Aktivität des Plasmas zu verzeichnen. Hingegen führt Venostasin-Medikation nach 24 Stunden zu einer gesicherten Aktivitätserhöhung (5 %). Der Versuch mit NV-101 zeigt im 2-Std-Wert eine Tendenz zur Aktivitätsminderung (10 %), die aber nach 24 Stunden nicht mehr nachzuweisen ist. Bezüglich der fibrinolytischen Wirkung unterscheiden sich die beiden Medikamente dahingehend, daß NV-101 eher eine Minderung der Fibrinolyse bewirkt, Venostasin dagegen eine Verstärkung zeigt.

8.) Reaktionszeit r im TEG (Abb. 8):

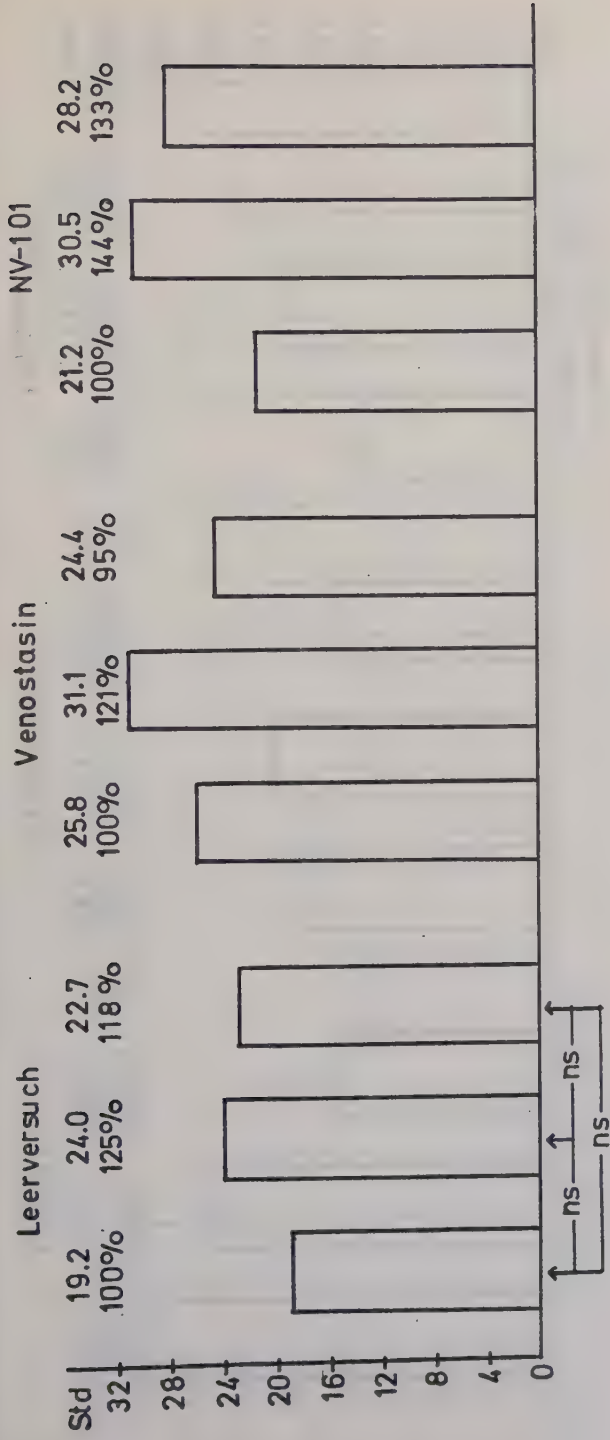
Eine gesicherte Änderung der Reaktionszeit im Leerversuch läßt sich nicht nachweisen. Während sie im Leerversuch kontinuierlich kürzer wird, zeigen hingegen die Medikamentenversuche ein umgekehrtes Verhalten. Dabei wirkt NV-101 etwas stärker reaktionszeitverlängernd als Venostasin, was dadurch zum Ausdruck kommt, daß bei NV-101 nach 24 Std gegenüber dem Leerversuch die Reaktionszeitverlängerung auf 0,1 %-Niveau, bei Venostasin nur auf 5 %-Niveau gesichert werden kann. Beide Medikamente wirken also im Sinne einer Reaktionszeitverlängerung.

9.) Gerinnselbildungszeit k im TEG (Abb. 9):

Eine Änderung der Gerinnselbildungszeit unter Leerversuchsbedingungen wird sehr deutlich (0,1 %). Es kommt hierbei zu einer kontinuierlichen Verkürzung der Gerinnselbildungszeit, die nach 24 Stunden bereits 21 % - bezogen auf den Ausgangswert - beträgt. Ebenso deutlich wird aber auch, daß beide Medikamente in der Lage sind, diese Änderung im Sinne einer Hyperkoagulabilität zu stoppen. Diese Aussage ist für beide Medikamente hoch signifikant (0,1 %). Dabei zeigt NV-101 gegenüber Venostasin einen etwas verzögerten Wirkungseintritt, was durch ein Absinken im 2-Std-Wert deutlich wird (5 %).

10.) Reaktionszeit + Gerinnselbildungszeit, r + k (Abb. 10):

Eine kontinuierliche Verkürzung der Gesamtgerinnungszeit im Leerversuch ist gesichert (1 %). Sie beträgt nach 24 Stunden 11 % gegenüber dem Ausgangswert. Diese hyperkoagulative Tendenz kann man durch Venostasin verhindern. Die 2-St-Werte und 24-St-Werte sind dabei mit dem Ausgangswert nahezu identisch, was besagt,



	1-2	1-3	2-3
L-V	—	5%	5%
L-NV	10%	—	—
V-NV	—	0,1%	—

Abb.7 Euglobulin-Lysetest n. von Kaulla

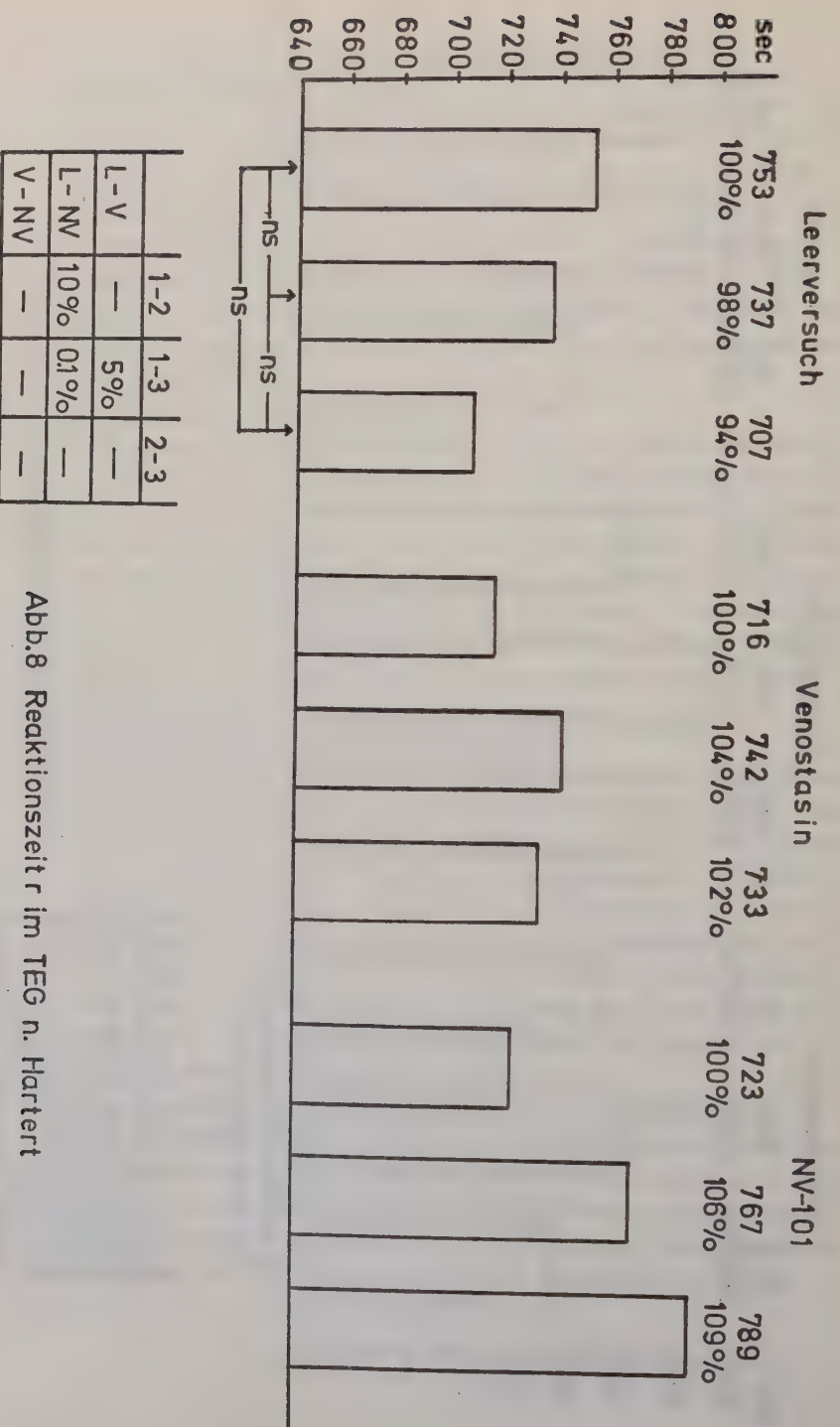
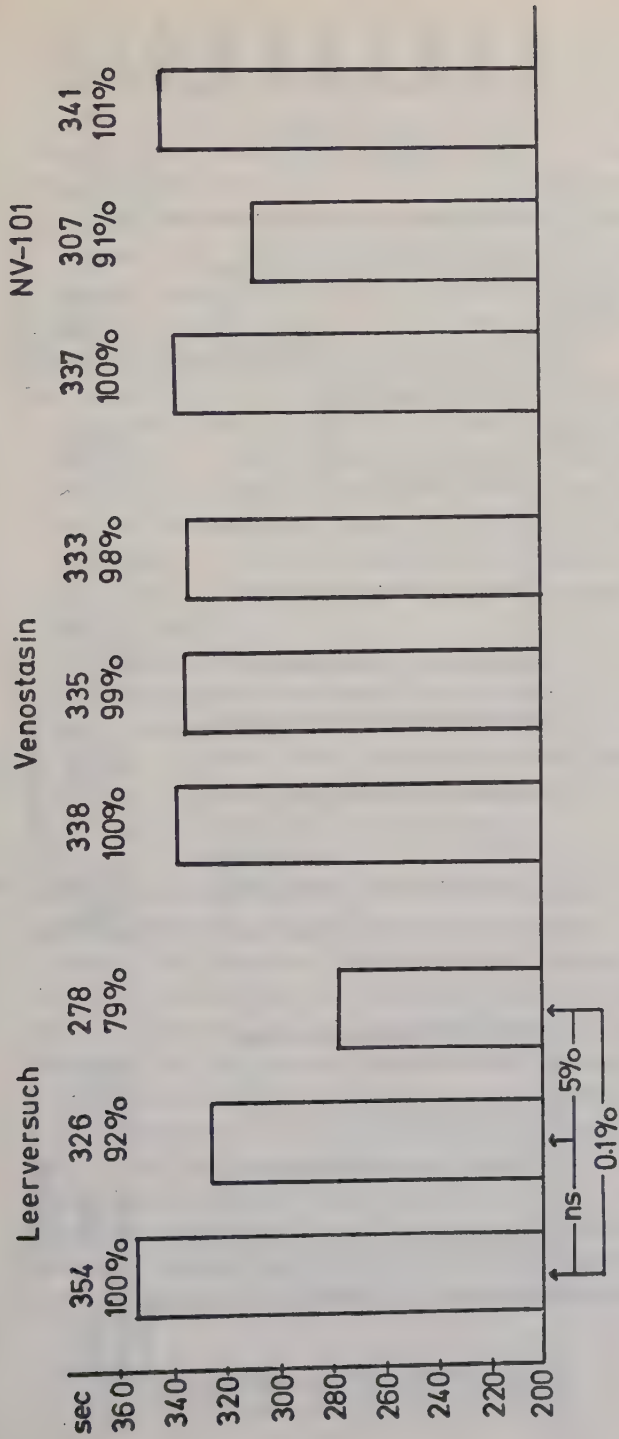
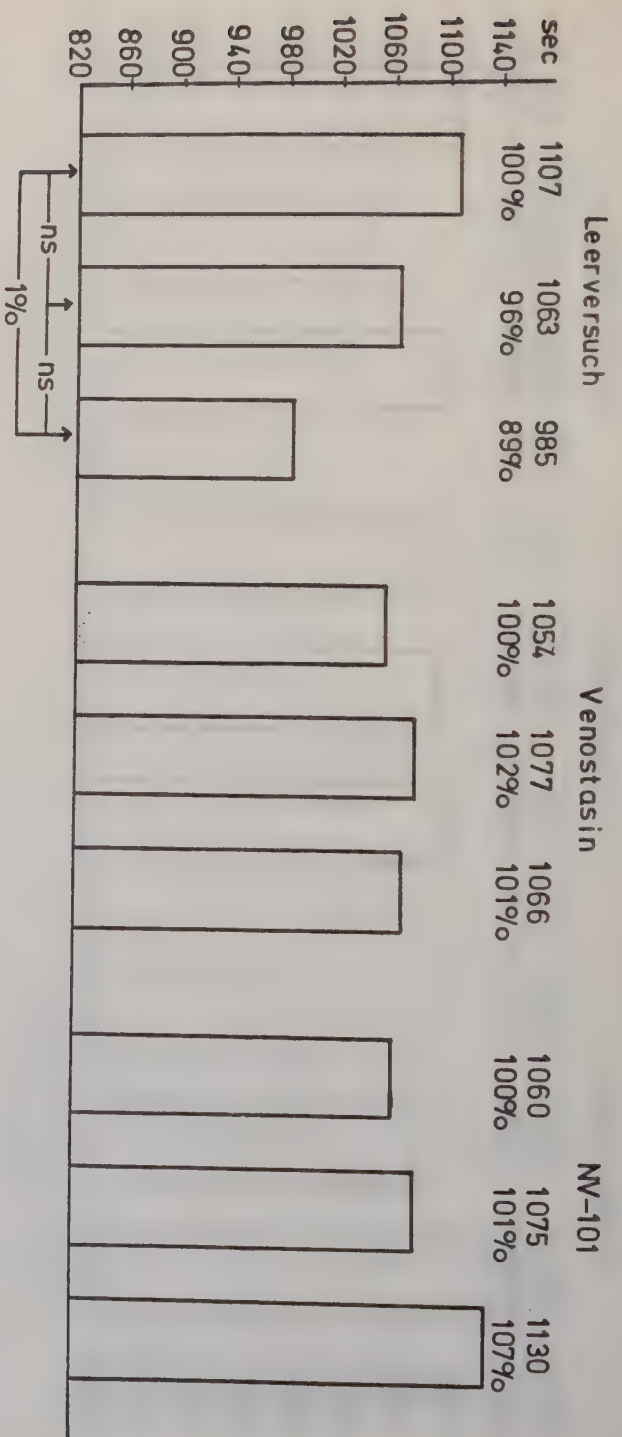


Abb.8 Reaktionszeit r im TEG n. Hartert



	1-2	1-3	2-3
L-V	10%	0.1%	0.1%
L-NV	—	0.1%	0.1%
V-NV	10%	—	5%

Abb. 9 Gerinnungszeit k im TEG n. Hartert



	1-2	1-3	2-3
L - V	5%	0.1%	5%
L - NV	—	0.1%	0.1%
V - NV	—	—	10%

Ab b. 10 Reaktionszeit r + Gerinnselbildungszeit k im TEG

daß die Wirkung über die erfaßten 24 Stunden nahezu konstant bleibt (0,1 %). Ein ähnliches Bild bietet die Behandlung mit NV-101. Hier verstärkt sich sogar noch die Wirkung vom 2-Std-Wert zum 24-Std-Wert (0,1 %), so daß in unseren Versuchen eine Verlängerung der Gesamtgerinnungszeit um 7 % resultiert. Zusammengefaßt kann man sagen, daß hinsichtlich der Beeinflussung der Gesamtgerinnungszeit beide Medikamente gleichsinnig wirken, NV-101 seine Wirkung nach 24 Stunden jedoch eher noch verstärkt (10%).

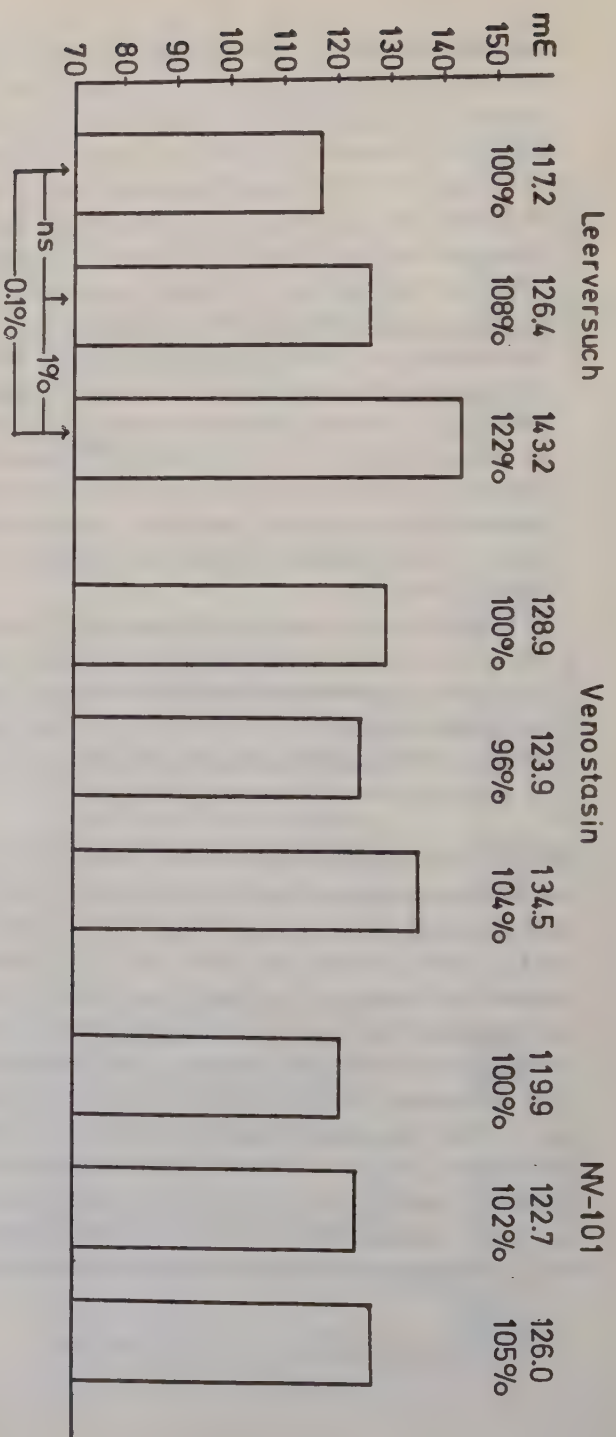
11.) Maximale Thrombuselastizität mℓ (Abb. 11):

Entsprechend der hyperkoagulativen Tendenz im Leerversuch wird die maximale Thrombuselastizität ebenfalls kontinuierlich erhöht (0,1 %). Dieser Erhöhung wirken auch hier beide Medikamente entgegen, indem sie die 2-Std- und 24-Std-Werte nahezu auf Höhe der Ausgangswerte halten (0,1 %). Dabei scheint der Wirkungseintritt von NV-101 gegenüber Venostasin geringfügig verzögert (10 %), hingegen scheint die Wirkung etwas länger anzuhalten (10 %).

In einer Übersicht sind die Ergebnisse der Gerinnungsuntersuchung noch einmal zusammengefaßt. Es werden hier die signifikanten Veränderungen der Medikamentenversuche gegenüber den Leerversuchen angegeben sowie die Signifikanzen innerhalb der Leerversuche. Unterschiede zwischen Venostasin und NV-101 sind also nicht in dieser Übersicht angegeben.

b) Ergebnisse der Kapillarresistenzmessungen (Abb. 12):

Das Ausgangsniveau der drei Vorwerte (22 Stunden, 16 Stunden und direkt vor der Injektion von 10 ml NV-101 gemessen) beträgt im Mittel 13, 47 sec. Dieser Wert wurde als Ausgangswert mit 100 % bezeichnet und danach die übrigen Prozentzahlen berechnet. Danach wird deutlich, daß die Kapillarresistenzsteigerung bei den 9 Patientinnen im Mittel 32 % beträgt. Die Varianzanalyse zeigt, daß diese Steigerung, wobei alle Nachwerte gegen alle Vorwerte getestet wurden, hoch signifikant ist (0,1 %). Ein Vergleich der Nachwerte nach 6, 9 und 24 Stunden gegen die Vorwerte wurde jedoch nicht mehr signifikant. Die Irrtumswahrscheinlichkeit hierbei betrug 10 %. Dies besagt, daß eine deutliche Beeinflussung der Kapillarresistenz in der Zeit, die 6 Stunden nach der Applikation liegt, nicht mehr



	1-2	1-3	2-3
L-V	0.1%	0.1%	—
L-NV	—	0.1%	0.1%
V-NV	10%	—	10%

Abb. 11 maximale Thrombuselastizität im TEG n. Hartert

MITTELWERTE U. PROZENTWERTE DER GERINNUNGS- UNTERSUCHUNGEN

	Laerversuch			Venostasin			MV-101			
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	
Rekalzifizierungszeit	130 120 110 100 90 sec	118.7 100%	118.6 100%	121.8 103%	97.8 86%	111.3 100%	117.9 106%	115.6 100%	120.2 104%	127.7 110%
Prothrombinzeit	16 15 14 sec	14.3 100%	14.9 92%	15.3 86%	14.4 99%	15.6 83%	15.0 91%	14.4 99%	14.7 95%	15.5 84%
Faktor V	26 25 24 23 22 sec	23.8 107%	24.3 102%	23.7 108%	24.1 104%	24.9 96%	23.1 112%	24.9 96%	25.5 92%	23.9 106%
Faktor VII	19 18 17 16 15 sec	16.7 66%	17.3 60%	16.9 64%	16.3 55%	16.5 53%	15.6 64%	16.6 58%	18.2 47%	17.2 54%
Fibrinbestimmung	0.065 ml 0.060 0.055 0.050 0.045	0.0541 100%	0.0553 102%	0.0607 112%	0.0534 100%	0.0500 94%	0.0581 109%	0.0532 100%	0.0520 98%	0.0623 117%
Thrombozytenzahl	260 240 220 200 180 Tausend	208.8 100%	203.7 98%	211.1 101%	194.0 100%	194.6 100%	214.3 110%	229.9 100%	230.0 100%	237.2 103%
Euglobulin-Lysetest	35 30 25 20 15 Std	19.2 100%	24.0 125%	22.7 118%	25.8 100%	31.1 121%	26.4 95%	21.2 100%	30.5 144%	28.2 133%
Reaktionszeit r im TEG	790 770 750 730 710 sec	753 100%	737 98%	707 94%	716 100%	742 104%	733 102%	723 100%	767 106%	789 109%
Gerinnelbildungszeit k im TEG	355 335 315 295 275 sec	326 92%	278 79%	354 100%	338 100%	335 99%	333 98%	337 100%	307 91%	341 101%
Reaktionszeit + Gerinnelbildungszeit	1140 1100 1060 1020 980 sec	1063 96%	985 89%	1107 100%	1054 100%	1077 102%	1066 101%	1060 100%	1075 101%	1130 107%
maximale Thrombuselastizität	150 140 130 120 110 mE	117.2 100%	126.4 108%	143.2 122%	128.9 100%	123.9 96%	134.5 104%	119.9 100%	122.7 102%	126.0 109%

I - Vorwert

(o) P = 0.10

II 2-Std-Wert

* P = 0.05

III 24-Std-Wert

** P = 0.01

*** P = 0.001

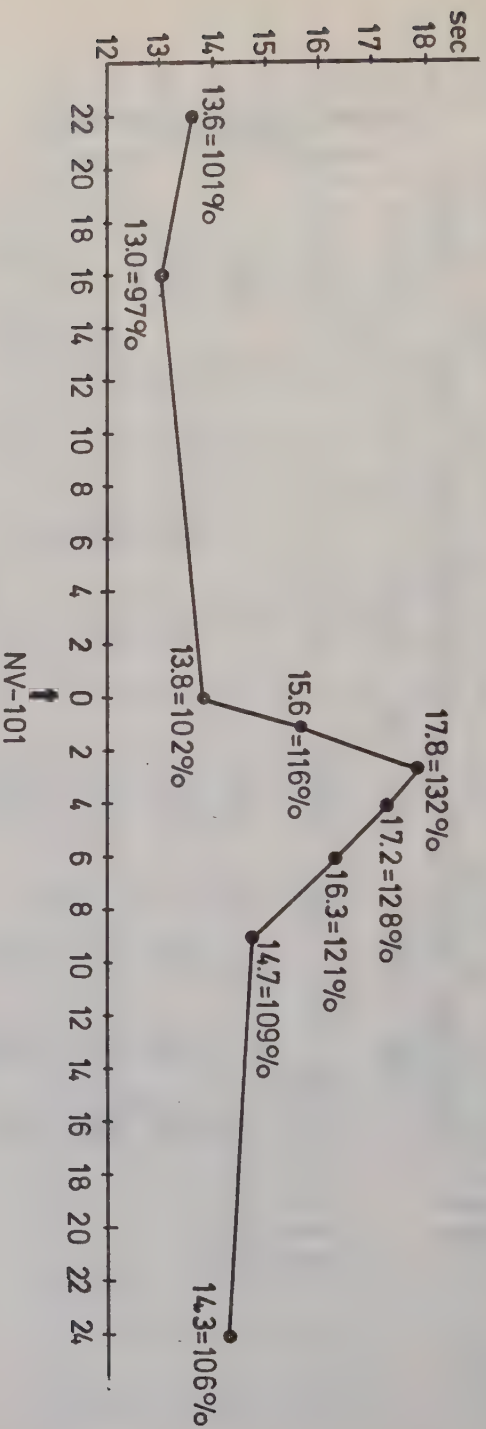


Abb 12 Kapillarresistenz nach einmaliger Injektion von 10ml NV-101,
Mittelwerte aus 9 Versuchspersonen
(Methode nach Küchmeister u. Schärfe)

sicher nachgewiesen werden kann. Allerdings muß man berücksichtigen, daß unsere Stichprobe relativ klein war, und daß bei größeren Stichproben eine statistische Sicherung auch nach 6 Stunden durchaus zu erwarten wäre. Es wird deutlich, daß das Optimum der Wirkung bereits nach $2 \frac{1}{2}$ Stunden erreicht ist, der Wirkungsanstieg erfolgt also relativ rasch. Danach klingt die Wirkung langsam ab. Nach 24 Stunden beträgt die Steigerung nur noch 6 %.

DISKUSSION

=====

Bei der Fülle der Einzelergebnisse scheint es ratsam, diese noch einmal - entsprechend den Versuchsreihen - kurz zusammenzufassen.

In der Leerversuchsreihe, bei der den Patientinnen nur 500 ml Tufusin NS infundiert wurde, zeigen Rekalzifizierungszeit, die Faktoren V und VII, Thrombozytenzahl, Euglobulinlysetest und Reaktionszeit des TEG keine signifikanten Veränderungen. Dagegen zeigt sich nach 24 Stunden bei der Prothrombinzeit eine Verlängerung (1 %), bei der Bestimmung des Hitzefibrins eine Erhöhung (0,1 %), eine Verkürzung der Gerinnselbildungs- (0,1 %) und Gesamtgerinnungszeit (1 %) und eine Erhöhung der maximalen Thrombuselastizität (0,1 %).

Sicherlich hat die Infusion von 500 ml Flüssigkeit einen gewissen Einfluß. Das Blutvolumen wird relativ rasch vermehrt und entsprechend die Konzentration der Gerinnungsfaktoren vermindert. Allerdings ist diese Beeinflussung nur sehr flüchtig. Man erkennt dies an dem leichten Aktivitätsverlust der Faktoren V und VII, an der geringen Verminderung der Thrombozytenzahl und an der Verlängerung des Euglobulin-Lysetests. Diese Veränderungen sind jedoch nur geringen Ausmaßes und lassen sich nur im 2-Std-Wert nachweisen. Entsprechend konnte dies statistisch auch nicht gesichert werden. In den Leerversuchen wird jedoch noch ein anderer Einfluß sichtbar, der den Veränderungen unter der Infusion entgegenwirkt und vor allem in den 24-Std-Werten deutlich wird. Gemeint ist hiermit eine Veränderung der Gerinnungsbereitschaft im Sinne einer Hyperkoagulabilität. Besonders deutlich wird dies im TEG, in dem eine kontinuierliche Zunahme der Koagulabilität zu bemerken ist. In gleicher Richtung liegt die Erhöhung des Hitzefibrins, die Ausdruck einer vermehrten Konzentration von Fibrinogen im Plasma ist. Nicht in dieses Bild jedoch paßt die Erniedrigung des Prothrombinspiegels. Als Arbeitshypothese bietet es sich jedoch an, dieses Phänomen als einen erhöhten Prothrombinverbrauch zu werten, da nach LASCH/ROKA in der Peripherie eine ständige latente Gerinnung stattfindet. Nach dieser Hypothese wären sowohl die Zunahme der Gerinnungsbereitschaft - wie sie vor allem im TEG deutlich wird - als auch die Erniedrigung des Prothrombinspiegels zu erklären. Es erhebt sich nun die Frage, warum es überhaupt zu dieser Hyperkoagulabilität kommt. Daran sind offensichtlich zwei Komponenten beteiligt: der Einfluß der Operation und die Ruhigstellung der Patienten. Nach KOLLER

beruht die Hyperkoagulabilität des Blutes auf der Aktivierung von Gerinnungsfaktoren, die normalerweise im Plasma inaktiv sind, vor allem Faktor IX und Hageman-Faktor. Diese liegen im Serum, also nach abgelaufener Gerinnung, in hochaktiver Form vor und aktivieren die Bildung des Plasmathromboplastins (Thrombokinase). Diese Aktivierung verläuft über mehrere Stufen, wobei die Thrombozyten eine erhebliche Rolle spielen. Die Bedingungen für die Inangassetzung einer intravasalen Gerinnung sind also vor allem dann gegeben, wenn Serum ins zirkulierende Plasma gelangt, wie dies bei Operationen der Fall ist. - Die zweite Komponente muß in der postoperativen Immobilisierung der Patienten gesehen werden. Im Verlauf einer mehrtägigen Bettruhe nimmt die Zirkulationsgeschwindigkeit des Blutes ab und die Gerinnungstendenz zu. Dies konnte Sartori (1958) durch Messung der Kreislaufzeit und Spontangerinnungszeit des Beinvenenblutes nachweisen. Tierexperimentelle Untersuchungen hierzu liegen von LASCH/MECHELKE/NUSSER/SESSNER vor. Damit wäre die in den Leerversuchen sich zeigende Hyperkoagulabilität hinreichend erklärt.

Zeichnet sich in den Leerversuchen beim TEG eine deutliche Zunahme der Gerinnungstendenz ab, so ist das umgekehrte Verhalten unter Venostasin-Medikation der Fall. Eine postoperative Veränderung der Gesamtgerinnungszeit, der Gerinnselbildungszeit und der maximalen Thrombuselastizität wird hoch signifikant (0,1 %) verhindert. Bei der Reaktionszeit zeigt sich sogar eine geringfügige Verlängerung über den Ausgangswert hinaus (5 %). Der Fibrinogenspiegel des Plasmas wird vorübergehend gesenkt (0,1 %), die Prothrombinwerte zeigen eine Tendenz zur Verlängerung (10 %) und die fibrinolytische Aktivität des Plasmas wird erhöht (5 %). Zeigen diese Werte eine Beeinflussung der Gerinnung im Sinne einer Hypokoagulabilität, so steht dem die Verkürzung der Rekalzifizierungszeit (1 %), die Aktivitätszunahme der Faktoren V (10 %) und VII (5 %) und eine Erhöhung der Thrombozyten (5 %) entgegen. Allerdings ist die Verkürzung der Rekalzifizierungszeit nur sehr flüchtig und die Aktivitätszunahme der Faktoren gering und erst nach 24 Stunden nachzuweisen. Das gleiche gilt für die Thrombozyten. Bei Faktor V findet man sogar eine initiale Verlängerung, die aber nicht signifikant ist.

In vitro fand SLIVON eine Verkürzung der Rekalzifizierungszeit, desgleichen in vivo nach 3 Stunden eine geringe Verkürzung, danach wieder eine Verlängerung unter Venostasin. Wir konnten ein ähnliches Verhalten beobachten. - Die Veränderungen der Faktoren V und VII nach 24 Stun-

den sowie die Erhöhung der Thrombozytenzahl könnte im Sinne eines Rebound-Effektes gewertet werden. Zusammenfassend läßt sich aber sagen, daß Venostasin eine deutliche Beeinflussung im Sinne einer Hypokoagulabilität zeigt.

Noch deutlicher wird diese Wirkung unter NV-101-Medikation. Im TEG ist die Wirkung der unter Venostasin sehr ähnlich, nur kommt noch eine starke Verlängerung der Gesamtgerinnungszeit ($r + k$) zum Ausdruck. Auch hier sind alle Veränderungen hoch signifikant (0,1 %). Die Rekalzifizierungszeit zeigt gegenüber dem Leerversuch eine Tendenz zur Verlängerung (10 %), Faktor VII einen Aktivitätsverlust (1 %). Der Fibrinogenspiegel des Plasmas wird ähnlich beeinflusst wie unter Venostasin, jedoch ist hier die Senkung nicht so ausgeprägt.

Prothrombinzeit und Thrombozytenzahl erfahren im Vergleich zum Leerversuch keine Änderung, die fibrinolytische Aktivität zeigt eine Tendenz zur Verminderung (10 %) und Faktor V eine Tendenz zur Aktivitätszunahme im 24-Std-Wert. Letzteres dürfte wiederum durch einen Rebound-Effekt erklärt werden können. Man kann also sagen, daß die hypokoagulative Wirkung unter NV-101 noch stärker ist als unter Venostasin.

Dies führt zur Frage eines Wirkungsunterschiedes zwischen den beiden Medikamenten. Eine übereinstimmende Wirkung findet sich in der Beeinflussung von Faktor V, Hitzefibrin (wobei Venostasin etwas stärker vermindern wirkt) Thrombozyten, Reaktionszeit, Gerinnselbildungszeit (wobei bei NV-101 ein verzögerter Wirkungseintritt sichtbar wird), Gesamtgerinnungszeit (NV-101 wirkt stärker verlängernd) und in der Beeinflussung der maximalen Thrombuselastizität, bei der Venostasin etwas früher aber kürzer zu wirken scheint. Eine gegensinnige Wirkung findet man bei der Rekalzifizierungszeit und bei Faktor VII. Während hier NV-101 eher hypokoagulativ wirkt ist dies bei Venostasin nicht der Fall. Hinsichtlich der fibrinolytischen Wirkung neigt Venostasin zu einer Verstärkung der Fibrinolyse, NV-101 zu einer Verminderung. Auf die Prothrombinzeit nimmt NV-101 keinen Einfluß, Venostasin führt zu einer kurzzeitigen Verlängerung. Beide Medikamente wirken also in den wichtigsten Punkten übereinstimmend, jedoch muß hervorgehoben werden, daß NV-101 stärker hypokoagulativ wirkt als Venostasin. Hinsichtlich des Wirkungseintritts und der Wirkungszeit ergibt sich, daß Venostasin im allgemeinen etwas rascher aber kürzer, NV-101 später aber länger wirkt.

Nachdem wir unsere Befunde dargelegt haben, kommen wir zur eigent-

lichen Beantwortung unserer Fragestellung, ob Aesculus-Extrakten seine Wirkung auf die Blutgerinnung zuzuschreiben ist. Nach den vorliegenden Befunden müssen wir dies bejahen. Sowohl unter Venostasin als auch unter NV-101 (Essaven) kommt es zu einer Beeinflussung der Gerinnung im Sinne einer hypokoagulativen Wirkung. Weiterhin erfolgt diese Wirkung nicht nur durch kreislaufdynamische Effekte, sondern es ist auch ein direktes Eingreifen in den Gerinnungsvorgang anzunehmen. Dies wird durch die in vitro Versuche von KELLER und BELLER/STEICHELE/LECHLER gestützt. Wir nehmen an, daß die direkte Beeinflussung der Blutgerinnung bei der hypokoagulativen Wirkung entscheidender ist, als eine Beeinflussung der Kreislaufdynamik. - Dies wird auch aus unserer Versuchsanordnung deutlich, denn unsere Versuche setzten immer an dem Tag nach der Operation ein, an dem die Ruhigstellung der Patientinnen noch nicht lange bestand. Eine deutliche Beeinflussung der Blutgerinnung infolge inner Hypozirkulation ist erst nach mehreren Tagen der Ruhigstellung zu beobachten (SARTORI 1958). Weiterhin ist eine Beeinflussung der Kreislaufzeit durch Aesculus für das Armvenenblut - im Gegensatz zum Beinvenenblut - nur unerheblich. SARTORI zeigte, daß die Spontangerinnungszeit des Armvenenblutes - die indirekt auch als Maß für die Kreislaufzeit angesehen werden kann - auch nach längerer Bettruhe unverändert ist. Wir nehmen daher an, daß die im Leerversuch erscheinende Hyperkoagulabilität auf die von KOLLER für postoperative Zustände beschriebene Aktivierung des Gerinnungssystems im wesentlichen beruht. Dies wiederum legt die Vermutung nahe, daß die Aesculus-Wirkung auf einer Hemmung des Thrombins beruht. Auch von KELLER wurde die heparinähnliche Wirkung von Aesculus betont. Desgleichen beobachteten SCHEELE/MATIS und PERLICK/BÖDECKER eine deutliche Zunahme der Plasma-Antithrombinaktivität. Auf gleicher Ebene liegt die Verminderung der Heparintoleranz unter Aesculus, wie sie von SLIVON beobachtet wurde.

Weiterhin wird deutlich, daß die Wirkung offenbar von dem Gehalt an Aescin abhängig ist. Wir führen die stärkere Wirkung des Essaven (NV-101) auf dessen höheren Aescin-Gehalt zurück. Wie eingangs erwähnt, enthält eine Ampulle Essaven 2,5 mg Aescin, Venostasin hingegen nur etwa 1,5 mg. In-wie-weit dabei noch das im Essaven enthaltene Adenosin und Hesperidinmethylchalkon für eine Beeinflussung der Gerinnung verantwortlich zu machen ist, muß offen bleiben.

Aus dem Dargelegten wird also ersichtlich, daß die Wirksamkeit der

Aesculus-Extrakte im wesentlichen auf ihrem Gehalt an Aescin beruht. Dabei entfaltet Aescin auf die Blutgerinnung eine heparinähnliche Wirkung. Aus eigenen in vitro-Versuchen ging zudem hervor, daß die gerinnungshemmende Wirkung (gemessen an der Prothrombinzeit) dosisabhängig ist. Allerdings ist die wirksame Dosis Aescin in den Präparaten so niedrig, daß bei therapeutischen Dosen dieser Präparate mit einer wesentlichen Gerinnungshemmung nicht zu rechnen ist. Einer Ausnutzung des gerinnungshemmenden Effektes des Aescins in Präparaten mit höherem Aescin-Gehalt steht die haemolysierende Wirkung entgegen. Es wird aber auch deutlich, daß die in der Klinik erzielten guten Erfolge mit Aesculus bei der Thromboseprophylaxe nicht nur auf kreislaufdynamischen Effekten beruhen, sondern daß die antikoagulative Wirkung wesentlich daran beteiligt ist. Mit Aesculus steht der Prophylaxe der Thromboembolie ein Medikament zur Verfügung, das die beiden wesentlichen pathogenetischen Mechanismen der Thromboseentstehung, die Stase und die Hyperkoagulabilität, zu hemmen vermag.

Ein Wort noch zu den Absolut-Prozentwerten des Faktor VII: Es fällt auf, daß bei sämtlichen Versuchsreihen seine Aktivität nur zwischen 47 % und 66 % liegt. Aus einer Arbeit von LOELINGER et al. wissen wir, daß die Halbwertszeit von Faktor VII nur zwischen 290 und 335 Minuten liegt. Die stündliche Turnover-Rate beträgt 12,1 - 14,3 %. Aus labortechnischen Gründen bestimmten wir den Faktor aber immer erst 1 - 1 1/2 Stunden nach der Blutentnahme. Es ist daher durchaus möglich, daß die generell gefundene Aktivitätsminderung auf einer zwischenzeitlichen Inaktivierung des Faktors beruht.

Hinsichtlich der Kapillarresistenz können wir die von zahlreichen Autoren unter Aesculus beobachtete Erhöhung auch für das Präparat Essaven (NV-101) bestätigen. Dies ist ein weiterer Beweis dafür, daß die wirksame Komponente aus Aesculus das Aescin ist, da in Essaven nur Aescin enthalten ist und die übrigen Bestandteile aus dem Aesculus-Gesamtextrakt entfernt sind. Dabei erfolgt der Wirkungseintritt relativ schnell, wie es auch PERLICK/BÖDECKER beobachteten.

An Nebenwirkungen der Präparate sahen wir bei unseren Untersuchungen folgendes: Unter der Infusion wurde für beide Präparate von einigen Patientinnen ein Hitzegefühl angegeben. Bei der Injektion von 10 ml NV-101 kam es bei zwei Patientinnen zu einem Auftreten eines leichten Schwindels. Ansonsten wurden beide Präparate gut vertragen. Bei der

Injektion größerer Mengen dieser Präparate schließen wir uns aber der Meinung MATHIES an und empfehlen, langsam zu injizieren.

ZUSAMMENFASSUNG

=====

Nach einer Übersicht über Indikationsgebiete, chemische Natur und Wirkungsmechanismus der Aesculus-Extrakte, schilderten wir unsere eigenen Versuchsergebnisse. Wir prüften dabei den Einfluß von Venostasin und Essaven (unter der Versuchsbezeichnung NV-101) auf die Blutgerinnung. Für NV-101 wurde zudem die Wirkung auf die Kapillarresistenz ermittelt. Die Präparate standen uns in Form einer injizierbaren Lösung zur Verfügung. Für die Blutgerinnungsuntersuchungen wurden sie jeweils einer Gruppe von 20 Patientinnen in einer einmaligen Dosis von 10 ml - gelöst in 500 ml Tutofusin NS - appliziert. In einer weiteren Gruppe aus 20 Patientinnen wurde zudem der Einfluß der reinen Elektrolytlösung untersucht, - Die Kapillarresistenz wurde nach einer einmaligen Injektion von 10 ml NV-101 fortlaufend an 9 Patientinnen überprüft.

Bei der Untersuchung der Blutgerinnung kamen folgende Methoden zur Anwendung: Rekalkifizierungszeit nach HOWELL, Prothrombinzeit nach QUICK, Faktor V und VII nach MARBET und WINTERSTEIN, Fibrinbestimmung nach SCHULZ, Thrombozytenzählung nach FEISSLY und LÜDIN, Euglobulin-Lysetest nach von KAULLA und Thrombelastographie nach HARTERT. Es wurde dabei der Gerinnungsstatus direkt vor Applikation sowie 2 und 24 Stunden danach bestimmt. - Bei der Kapillarresistenz kam die Methode nach KÜCHEMEISTER und SCHÄRFE zur Anwendung.

Die statistische Sicherung der Ergebnisse erfolgte mittels der Varianzanalyse.

In der Leerversuchsreihe sahen wir eine zunehmende Veränderung der Gerinnungsbereitschaft im Sinne einer Hyperkoagulabilität. Dies wurde in den thrombelastographischen Messungen besonders deutlich. Wir führten dieses Verhalten auf eine Ruhigstellung der Patienten, besonders aber auf einen postoperativen Einfluß zurück, der eine Aktivierung von bestimmten Gerinnungsfaktoren bewirkt, die ihrerseits zu einer erhöhten intravasalen Thrombinbildung Anlaß geben.

Beide Medikamente zeigten eine Beeinflussung der Gerinnung im Sinne einer hypokoagulativen Wirkung. Diese Wirkung war unter NV-101-Medikation stärker als unter Venostasin. Als Wirkungsmechanismus nehmen wir neben kreislaufdynamischen Effekten auch ein direktes Eingreifen in den Gerinnungsvorgang an. Dabei vermuten wir, daß die Aesculus-Wirkung auf einer Hemmung des Thrombins beruht, im Sinne einer heparinähnlichen Wir-

kung. Für die Wirksamkeit der Aesculus-Präparate machen wir das in ihnen enthaltene Aescin verantwortlich. Die stärkere Wirkung von NV-101 führten wir auf einen höheren Aescin-Gehalt zurück. Dabei ist die Gerinnungshemmung dosisabhängig. In therapeutischen Dosen der beiden Präparate ist die wirksame Aescin-Konzentration jedoch so gering, daß es zu keiner wesentlichen Gerinnungshemmung kommt. Auf die Bedeutung dieser kreislaufdynamisch und antikoagulativ wirkenden Aesculus-Präparate für die Thromboembolieprophylaxe wiesen wir hin.

Die Kapillarresistenzuntersuchungen unter NV-101-Medikation zeigten eine Erhöhung der Kapillarresistenz um 32 %. Dabei wurde das Wirkungsmaximum nach 2 1/2 Stunden erreicht. - Beide Medikamente wurden im allgemeinen gut vertragen.

LITERATUR

=====

- 1.) ALT, W.: Klinische Erfahrungen mit Essaven in Prophylaxe und Therapie der Thrombose der unteren Extremitäten.
Therap.Gegenw. 2, 1147-1154 (1964)
- 2.) AUGUSTIN, H.G.: Venöse Stauungen im kleinen Becken als Ursache gynäkologischer Beschwerden.
Zbl.Gynäk. 18, 712-714 (1956)
- 3.) AUSTER, F.: Wirkung eines Roßkastanienpräparates auf die Resistenz der Hautkapillaren.
Pharmazie 11, 726-730 (1956)
- 4.) BARBEY, K., BRECHT, K.: Venentonus, Venenkapazität und ihre Messung.
Med.Welt 15, 727-732 (1965)
- 5.) BELLER, F.K., STEICHELE, D., LECHLER, E.: Die Wirkung gerinnungshemmender Substanzen auf verschiedene Methoden der Antithrombinbestimmung.
Intern.Society of Hematology, Proceedings of the VIIth Congress, Rome 1958. Vol.II, 1094-1101, Roma: Il Penziero Scientifico (1960)
- 6.) BERGMANN, M., KRONBERGER, L.: Über die Ergebnisse einer generellen Thromboseprophylaxe bei urologischen Operationen.
Wien.med.Wschr. 3, 55-57 (1961)
- 7.) BETKE, K., GÄDEKE, R.: Zur Behandlung schwerer akuter cerebraler Krankheitserscheinungen bei Kleinkindern.
Ärztzl.Wschr. 36, 817-821 (1955)
- 8.) BÖDECKER, H.: Therapie kardial und venös bedingter Komplikationen bei organischen Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten.
Therap.Gegenw. 5, 161-164 (1957)
- 9.) BUCHHOLZ, H.-U.: Kapillarfunktion und Wasserhaushalt während des Menstruationszyklus und in der Schwangerschaft im Hinblick auf prophylaktische und therapeutische Möglichkeiten.
Medizinische 24, 906-909 (1957)
- 10.) CHOTT, F., KÜHLMAYER, R.: Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung der Geschwindigkeit des venösen Blutstromes durch Venostasin.
Münch.med.Wschr. 40, 1309-1310 (1955)
Experimentelle Beobachtungen über die analeptische Wirkung von Venostasin.
Wien.klin.Wschr. 1, 16-17 (1956)
- 11.) CSINK, L., RÓVÓ, J.: Erfahrungen bei der Reparil-Behandlung Gliedmaßen-Verletzter.
Landarzt 24, 1050-1051 (1962)
- 12.) DEUTSCH, E., LEEB, H.: Versuch einer Thromboseprophylaxe.
Wien.klin.Wschr. 44, 839-843 (1957)

- 13.) DÖRING, G.K.: Diagnostik und Therapie in Stichworten: Dysmenorrhoe.
Dtsch.med.Wschr. 46, 2061-2062 (1958)
- 14.) DORNAUS, W.: Zur Klinik der Venostasintherapie in der inneren Medizin.
Wien.med.Wschr. 1, 24-26 (1959)
- 15.) DORNBUSCH, S., ZIELKE, A.: Die Beeinflussung der tierexperimentellen Arteriosklerose durch "Essentielle Phospholipide".
Med.Welt. 33/34, 1685-1691 (1960)
- 16.) DRASSDO, A.: Morphologisches Blutbild, humorales Blutbild, Rumpel-Leede und Blutdruck unter Einwirkung von Venostasin.
Med.Mschr. 8, 525-530 (1954)
- 17.) ECKE, H.: Die Begutachtung der Hirnerschütterung.
Münch.med.Wschr. 38, 1426-1429 (1958)
- 18.) EHLERT, H.: Zur Thrombose-Embolie-Propylaxe. Leistungen und Ergebnisse der neuzeitlichen Chirurgie, 19-23, Stuttgart: Thieme (1958)
- 19.) FIEDLER, U.: Zum Nachweis von Aesculus-Inhaltsstoffen.
Arzneimittel-Forsch. 3, 213-216 (1954)
- 20.) FISCHER, H.F.: Zur medikamentösen Therapie des Frakturödems.
Münch.med.Wschr. 13, 702-704 (1961)
- 21.) FÖRDERER, A.: Erfahrungen mit Venostasin bei Thrombose und Thrombophlebitis.
Therap.Gegenw. 10, 383-384 (1952)
- 22.) FRANKE, H.: Infektion und Capillarwanddichte.
Zschr.klin.Med. 140, Nr. 3, 343-356 (1942)
- 23.) GÄDEKE, R.: Weitere experimentelle Untersuchungen über die Gehirngefäßpermeabilität nach ACTH-Gabe sowie deren Beeinflussung durch gefäßabdichtende und blutdrucksenkende Substanzen.
Zschr.Kinderhk. 75, Nr. 5, 512-524 (1954)
- 24.) GALLE, P., KÜHLMAYER, R.: Zur Prophylaxe des posttraumatischen Ödems.
Arch.orthop.Unfallchir. 48, Nr. 4, 417-419 (1956)
- 25.) GEBHARDT, H.: Grundriß der Pharmakologie Toxikologie, S. 84-85, München: Müller u. Steinicke (1964¹⁹)
- 26.) GEHRIG, D., HEINZEL, J.: Klinischer Beitrag zur Behandlung der Thrombophlebitis.
Langenbeck's Arch.klin.Chir., 288, Nr. 4, 354-360 (1958)
- 27.) GESSNER, O.: Die Gift- und Arzneipflanzen von Mitteleuropa, S. 557-563, Heidelberg (1953)
- 28.) GIGGLBERGER, H., KLEIBEL, F.: Beeinflussung erhöhter Kapillarbrüchigkeit bei Hypertonie und hämorrhagischen Diathesen durch Roßkastanienextrakt.
Dtsch.med.Wschr. 15, 462-463 (1952)
Hyaluronidasehemmung durch Roßkastanienextrakt.
Klin.Wschr. 19/20, 475-477 (1953)

- 29.) GITTER, A., HEILMEYER, L.: Taschenbuch klinischer Funktionsprüfungen, S.198 ff, Stuttgart: Fischer (1963⁸)
- 30.) GOOSSENS, N., GASTPAR, H.: Zur Frage eines Einflusses des Roßkastanienextraktes Venostasin auf die Blutgerinnung. Med.Mschr. 2, 596-599 (1955)
- 31.) GOOSSENS, N., GASTPAR, H., DÜRR, M.: Zur Frage eines Einflusses des Roßkastanienextraktes Venostasin auf Serumweiß, Formelemente und Gerinnungssystem des Blutes. Med.Mschr. 7, 460-465 (1954)
- 32.) HAIBACH, A.: Über die zerebrale Arteriosklerose und ihre Behandlung. Dtsch.med.Wschr. 42, 1573-1574 (1955)
- 33.) HAMMERL, H., PICHLER, O.: Über den Einfluß eines aminopurinhaltigen Roßkastanienextraktes auf die Serumlipide. Wien.klin.Wschr. 26, 469-471 (1959)
- 34.) HARTERT, H.: Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. Klin.Wschr. 37/38, 577-583 (1948)
Die Thrombelastographie. Eine Methode zur physikalischen Analyse des Blutgerinnungsverganges. Zschr.exper.Med. 117, 189-203 (1951)
Zur thrombelastographischen Kontrolle der Thromboembolieprophylaxe und -therapie. Zschr.klin.Med. 153, Nr.5, 423-437 (1955)
- 35.) HEIDELMANN, G., PREUSS, E.-G.: Beitrag zum Problem der kombinierten arteriell-venösen Durchblutungsstörungen der Gliedmaßen. Münch.med.Wschr. 32, 1025-1028 (1955)
- 36.) HERTLEIN, W., KAUFMANN, R.: Die Durchblutungsstörung des Sudeckschen Syndroms und seine Behandlung mit Roßkastanienextrakt im kapillarmikroskopischen Bild. Med.Welt 33/34, 1691-1693 (1960)
- 37.) HEYCK, H., SCHULZE, A.: Der Einfluß von Roßkastanienextrakt auf die quantitative Hirndurchblutung und den Hirnstoffwechsel bei zerebralen Durchblutungsstörungen. Med.Welt 10, 469-474 (1961)
- 38.) HOCKERTS, T., ZABKA, R.: Kreislauffeffekte des Roßkastanienextraktes. Aerztl.Forschg. 2 II/133-II/134 (1952)
- 39.) HOLLA, A.: Zur Prophylaxe posttraumatischer Weichteilschwellungen mit Venostasin. Münch.med.Wschr. 48, 1831-1832 (1957)
- 40.) HOLLEMAN, A.F., RICHTER, F.: Lehrbuch der organischen Chemie, S.510, Berlin: de Gruyter (1960^{5/36})
- 41.) HUFELAND: Zit.nach: SCHARTZE, G.W.

- 42.) JÜRGENS, J., BELLER, F.K.: Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse, 126 ff, 195 ff, 229 ff, 298 ff, Stuttgart: Thieme (1959)
- 43.) KARLSON, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie, S.98, Stuttgart: Thieme (1962²)
- 44.) KELLER, M.: Versuche mit Venogal-Wirksamkeit in vitro. Gynaecologia 140, 387-392 (1955)
- 45.) KISSLER, F.: Über die Anwendung des ödemhemmenden Stoffes Aescin in der chirurgischen Praxis. Österr.Ärzte-Ztg. 3, 198-202 (1962)
- 46.) KOLLER, F.: Die Pathogenese der Thrombose und ihre therapeutischen Konsequenzen. Dtsch.med.Wschr. 38, 1793-1800 (1961)
- 47.) KRONBERGER, L.: Die Ergebnisse von 1553 mit Venostasin prophylaktisch behandelten Patienten. Medizinische 4, 157-162 (1959)
- 48.) KÜCHMEISTER, H.: Läßt sich die Wirkung des Roßkastanienextraktes auf die Kapillarwandfunktionen objektivieren? Aerztl.Forschg. 3, I/102-I/108 (1953)
Klinische Funktionsdiagnostik, S.170-175, Stuttgart: Thieme (1958²)
- 49.) KÜCHMEISTER, H., SCHÄRFE, W.: Das Kapillarresistometer, ein Apparat zur Messung der Kapillarresistenz und seine klinische Anwendung. Dtsch.med.Wschr. 10, 316-318 (1950)
- 50.) KÜHLMAYER, R.: Gezielte Thrombose-Frühprophylaxe mit Venostasin. Med.Klin. 3, 104-106 (1956)
- 51.) LANG, N.: Diagnose venöser Rückflußstörungen mit der Radiojod-Gewebsclearance. Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, Bd III, Hgg.FELLINGER, K.u.VETTER, H., Wien (Sonderbände zur Strahlentherapie Bd 38), S. 323-328, München-Berlin: Urban u.Schwarzenberg (1958)
- 52.) LASCH, H.G.: Alimentäre Fettzufuhr und Blutgerinnung. Med.Welt 7, 324-327 (1961)
- 53.) LASCH, H.G., MECHTELKE, K., NUSSER, E., SESSNER, H.H.: Über Beziehungen zwischen Blutgerinnung und Kreislauffunktion. Ztschr.exper.Med. 129, 484-495 (1958)
- 54.) LASCH, H.G., ROKA, L.: Über den Bildungsmechanismus der Gerinnungsfaktoren Prothrombin und Faktor VII. Klin.Wschr. 19/20, 460-464 (1954)
- 55.) LASCH, H.G., SCHIMPF, K., WINNEWISSER, W.: Ist die Verkürzung der Blutgerinnungszeit nach alimentärer Fettbelastung medikamentös zu verhindern? Medizinische 23, 944-946 (1958)

- 56.) LOELINGER, E.A., ESCH, B.v.d., ter HAAR, C.Ch., ROMENY-WACHTER and BOOIJ, H.L.:
Factor VII: its Turnover Rate and its Possible Role in Thrombogenesis.
Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica, Vol IV, Nr.2, 196-200 (1960)
- 57.) LORENZ, D.:
Die Prophylaxe der Venenthrombosen in der Chirurgie.
Med.Welt 24, 1308-1312 (1960)
- 58.) LORENZ, D., MAREK, M.L.:
Das therapeutisch wirksame Prinzip der Roßkastanie. Aufklärung des Wirkstoffes (1. Mitteilung).
Arzneimittel-Forschg. 4, 263-272 (1960)
- 59.) LUCAS, J.:
Erfahrungen mit Aescin in der internen Therapie.
Med.Welt 16, 913-916 (1963)
- 60.) MARKUS, B.:
Zur Behandlung unfallbedingter Weichteilschwellungen.
Münch.med.Wschr. 2, 311 (1956)
- 61.) MATHIES, H.:
Über die Chemie, Pharmakologie und Klinik der Roßkastanie (II. Teil).
Planta med. 5, 148-158 (1954)
- 62.) MATHIES, H., BASTANI, S.:
Der Einfluß von Rutin, Azulen und Roßkastanienextrakt als Badeapplikation auf Nebennierenmark und Nebennierenrinde.
Med.Mschr. 10, 661-664 (1960)
- 63.) MATIS, P.:
Die thromboembolischen Erkrankungen (Hgg. NAEßGELI, Th., MATIS, P., GROSS, R., RUNGE, H., SACHS, H.W.), S.473, Stuttgart:Schattauer (1960²)
- 64.) Mo LACHLIN, J., PATERSON, J.C.:
Die Ätiologie der Venenthrombose.
Klin.Wschr. 14, 645-650 (1958)
- 65.) METZGER, M., SPIER, H.W.:
Ulcus cruris und Eiweißpermeabilität der Gefäße.
Dtsch.med.Wschr. 31/32, 1068-1071 (1953)
- 66.) MONTIGEL, C., PULVER, R.:
Die Bestimmung der Prothrombinzeit mit der Thrombokinase "Geigy" (G 23787).
Schweiz.med.Wschr. 82, 132-135 (1952)
- 67.) MÜLLER-BERGHaus, G., HUTH, K., KRECKE, H.-J., LASCH, H.-G.:
Blutlipide und intravasale Gerinnung in der Pathogenese des Sanarelli-Schwartzman -Phänomens.
Schweiz.med.Wschr. 94, Nr.43, 1519-1526 (1964)
- 68.) NEHRING, U.:
Zum Nachweis der Wirksamkeit von Roßkastanienextrakt auf den Venentonus nach oraler Applikation.
Med.Welt 32, 1662-1665 (1966)
- 69.) OEST, J.:
Die Anwendung des Aescins in orthopädischer Sicht.
Landarzt 8, 309-310 (1961)

- 70.) ORZECZOWSKI, G.: Therapeutische Wirkungen von Saponinen.
Med.Mschr.2, 570-574 (1960)
- 71.) OTTO, W.: Prophylaxe und Therapie posttraumatischer
Weichteilschwellungen.
Med.Klin.34, 1420-1421 (1955)
- 72.) OWREN, P.A., HELLEM, A.H., ØDEGAARD, A.:
Linolenic Acid for the prevention of throm-
bosis and myocardial infarction.
Lancet II, 975-979 (1964)
- 73.) PABST, H.W., STROHM, CH., KLEMM, J.:
Über die Wirkung "essentieller" Phospholipi-
de bei der Arteriosklerose.
Münch.med.Wschr.15, 824-828 (1961)
- 74.) PATT, P., WINKLER, W.: Das therapeutisch wirksame Prinzip der Roßka-
stanie. Zur Chemie des Wirkstoffes (2. Mittel-
lung).
Arzneimittel-Forsch.4, 273-275 (1960)
- 75.) PERLICK, E., BÖDECKER, H.: Die Beeinflussung der Erythrozyten und Kapil-
larresistenz, der Permeabilität und der Plasma
Antithrombin-Aktivität durch Venostasin.
Münch.med.Wschr.29, 1465-1467 (1951)
- 76.) PETERSEN, H., BREDDIN, K., ROETTGER, K.:
Zit.nach HARTERT, H. (1955)
- 77.) PREZIOSI, P., MANCA, P.: Die Antiödem- und die antiinflammatorische
Wirkung von Aescin und ihre Beziehung zur Hy-
pophysen-Nebennieren-Achse.
Arzneimittel-Forsch.4, 404-413 (1965a)
Schutzwirkung des Aescins gegen Kältebelas-
tung nebennierenloser Ratten.
Arzneimittel-Forsch.4, 413-415 (1965b)
- 78.) QUADBECK, G., HELMCHEN, H.: Die Blut-Hirnschranke.
Dtsch.med.Wschr.34, 1377-1382 (1957)
- 79.) QUICK, A.J.: Anticoagulant Action of Adenosine Triphosphate
Nature (London) 200, 469-470 (1963)
- 80.) RATHERT, H.: Beitrag zur Behandlung des akuten Lungenödems.
Med.Welt 13, 699-702 (1963)
- 81.) RATSCHOW, M.: Zur Therapie von Permeabilitätsstörungen bei
Gefäßkrankheiten.
Therap.Gegenw.4, 129-132 (1951)
- 82.) RATSCHOW, M., BÖDECKER, H.: Die parenterale Venostasin-Therapie.
Münch.med.Wschr.27, 1368-1373 (1952)
- 83.) RETHER, O.: Venostasin-Behandlung von postkommotionellen
Beschwerden.
Münch.med.Wschr.15, 686-687 (1962)
- 84.) RÖMISCH, H.: Die charakteristischen Spaltstücke Tiglinsäu-
re und Essigsäure des nativen Roßkastaniensa-
ponins Aescin.
Pharmazie 7, 475 (1956a)
Das Roßkastaniensaponin Aescin und die Spalt-
stücke Tiglinsäure und Essigsäure.
Planta med. 5/6, 184-191 (1956 b)

- 85.) RUHL, J.: Zur Behandlung des varikösen Symptomenkomplexes in der frauenärztlichen Praxis.
N.med.Welt 27/28, 963-967 (1950)
- 86.) RUZICKA, L., BAUMGARTNER, W., PRELOG, V.:
Zit.nach PATT, P., WINKLER, W. (1960)
- 87.) SÄGESSER, H.: Beitrag zur Therapie der Commotio cerebri mit injizierbarem Roßkastanienextrakt.
Praxis 11, 306-308 (1963)
- 88.) SARTORI, C.: Über den Einfluß kreisläufiger Substanzen auf die Blutungszeit.
Münch.med.Wschr. 50, 1727-1728 (1956)
Die Blutgerinnung bei der venösen Stase.
Münch.med.Wschr. 13, 481-485 (1958)
- 89.) SCHAAL, W.: Die Behandlung des Hirnödems beim frischen Schädelhirntrauma.
Medizinische 8, 295-296 (1957)
- 90.) SCHEELE, J., MATIS, P.: Zur Frage der Venostasinwirkung unter Berücksichtigung der Therapie und Prophylaxe der thromboembolischen Krankheit.
Medizinische 20, 693-696 (1952)
- 91.) SCHIMERT, G., SCHWARZ, K., LAUTER, H.: Experimentelle Untersuchungen zur Therapie der Arteriosklerose.
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med., 60.Kongress München 1954, 878-883 (1954)
- 92.) SCHINDLER, H.: Beiträge zu einem Ergänzungsbuch für das Hömopathische Arzneibuch (4.Mitteilung): 12. Aesculushippocastanum.
Arzneimittel-Forsch. 4, 186-187 (1951)
- 93.) SCHNEIDER, J., MAGLETT, L.: Untersuchungen zur Wirksamkeit von Essaven.
Med.Welt 43, 2454-2457 (1965)
- 94.) SCHRADER, W., BIEGLER, R.; BÖHLE, E.: Über Veränderungen des Blutfettsäuregehaltes bei der Arteriosklerose und ihre Bedeutung für die Therapie.
Dtsch.med.Wschr. 32, 1355-1359 (1958)
Dtsch.med.Wschr. 33, 1396-1399 (1958)
- 95.) SCHWARTZE, G.W.: Pharmakologische Tabellen oder systematische Arzneimittellehre in tabellarischer Form, Bd 1, I-X. Abtheilung, S.104-105, Leipzig: J.A. Barth (1819)
- 96.) SETHE, Chr.-H.v., BERNING, H.: Akutes Nierenversagen nach Venostasin-Behandlung.
Dtsch.med.Wschr. 33, 1555-1558 (1964)
- 97.) SIERING, H.: Die Permeabilität von Zellmembranen für Ionen unter dem Einfluß von Aescin.
Arzneimittel-Forsch. 4, 376-378 (1962)

- 98.) SLIVON, K.: Thromboseprophylaxe mit Venostasin. Thrombose und Embolie, I.intern.Tagung Basel 1954, S.899-904, Basel: Schwabe (1955)
- 99.) STEIGERWALDT, F., KINK, R.: Beitrag zur Bewertung diabetischer Angiopathien.
Praxis 10, 206-208 (1961)
- 100.) SZABO, G.: Die Wirkung von Essaven auf den Lymphkreislauf.
Aerztl.Forsch.6, 321-322 (1966)
- 101.) UEBEL, H., PATT, P.: Das therapeutisch wirksame Prinzip der Roßkastanie. Zur Toxikologie des Wirkstoffes (4. Mitteilung).
Arzneimittel-Forsch.4, 280-284 (1960)
- 102.) VOELKEL, A.: Beitrag zur Wirkung kapillaraktiver Substanzen.
Aerztl.Forsch.5, I/228-I/234 (1953)
- 103.) VOGEL, G., MAREK, M.L.: Zur Pharmakologie einiger Saponine.
Arzneimittel-Forsch.8, 815-825 (1962)
- 104.) VOGEL, G., MAREK, M.L., STOECKERT, J.: Weitere Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus des Roßkastanien-Saponins Aescin.
Arzneimittel-Forsch.1, 59-64 (1963)
- 105.) VOGEL, G., UEBEL, H.: Das therapeutisch wirksame Prinzip der Roßkastanie. Zur Frage von Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus (3. Mitteilung).
Arzneimittel-Forsch.4, 275-280 (1960)
- 106.) VOGLER, E.: Über die angiographisch nachweisbare Wirkung von Roßkastanienextrakt.
Med.Welt 41, 2124-2125 (1961)
- 107.) VOIGTLÄNDER, H.W., ROSENBERG, W.: Prosapogenin B - β -Aescin.
Arzneimittel-Forsch.5, 385-386 (1963)
- 108.) WEGNER, W., BARTH, E.: Über die Therapie mit Roßkastanienextrakten.
Dtsch.Gesd.wes.28, 1292-1302 (1959)
- 109.) WEITZE, W.: Zur Behandlung der Schwangerschaftsvarikosis und ihre Bedeutung für die Thrombose-Frühprophylaxe.
Therap.Gegenw.10, 368-370 (1956)
- 110.) WINKLER, W.: Zur Behandlung der Brachialigia paraesthetica nocturna.
Dtsch.med.Wschr.12, 364-365 (1949)
- 111.) WINTERSTEIN, A.: Zit. nach VOIGTLÄNDER, H.W., ROSENBERG, W. (1963)

Herrn Doz. Dr. O. Preisler danke ich für die Überlassung des Themas.

Ganz besonders möchte ich Herrn Dr. med. J. Schneider für seine freundliche Hilfe und Beratung bei dieser Arbeit danken.

Mein Dank gilt auch Fräulein H. Lorbeer (Technische Assistentin im Blutgerinnungslabor), die mir bei der Lösung technischer Probleme stets behilflich war.

Lebenslauf

Als Sohn des Studienrats Rudolf Myrtek und seiner Ehefrau Maria, geb. Juretzek, wurde ich am 18. August 1941 in Patschkau, Kr. Neiße/Schlesien geboren. Nach 4jährigem Besuch der Volksschule trat ich Ostern 1952 in das Gymnasium für Jungen in Duderstadt (Niedersachsen) ein. Dort legte ich am 2. März 1961 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1961 begann ich mein Studium an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg und legte am 13. April 1962 das Vorphysikum ab. Ab Sommersemester 1962 begann ich als Zweitstudium Psychologie zu studieren. Das Physik^{Vor}ikum bestand ich am 24. Oktober 1963 und die Diplom-Prüfung für Psychologen am 28. Mai 1965. - Zum Medizinischen Staatsexamen möchte ich mich im Frühjahr 1967 melden.

Foto - Druck
Chemoprint^{OHG}
Gießen